

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

Гриценко О. В.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}, Шевляков И. В.³, Трубина Е. В.³

Эпидемия ожирения вносит существенный вклад в распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, включая сердечную недостаточность. Ожирение способствует развитию провоспалительного статуса, который приводит к изменению метаболизма свободных жирных кислот, липидов и глюкозы, влияя на функцию миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности от диастолической до систолической. Кроме того, существуют данные о влиянии ожирения на центральную и периферическую гемодинамику. Понимание этих механизмов необходимо для разработки профилактических мероприятий хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых событий при ожирении.

Российский кардиологический журнал 2018; 23 (5): 81–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-81-86>

Ключевые слова: ожирение, сердечная недостаточность.

¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул; ²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ³ГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Гриценко О. В.* — к. м. н., врач кардиолог кардиологического отделения № 2, Чумакова Г. А. — д. м. н., профессор кафедры терапии и общей врачебной прак-

тики, в. н. с. отдела мультифокального атеросклероза, Шевляков И. В. — врач отделения рентгенологических методов диагностики и лечения, Трубина Е. В. — к. м. н., зав. отделением функциональной диагностики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

qritzenko.olesia@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВМ — внеклеточный матрикс, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КМЦ — кардиомиоциты, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЦК — объем циркулирующей крови, ПНС — парасимпатическая нервная система, ПП — правое предсердие, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечную недостаточность, СНС — симпатическая нервная система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УО — ударный объем, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭР — эндоплазматический ретикулум.

Рукопись получена 20.03.2018

Рецензия получена 22.03.2018

Принята к публикации 29.03.2018

THE MECHANISMS OF HEART FAILURE DEVELOPMENT IN OBESITY

Gritsenko O. V.¹, Chumakova G. A.^{2,3}, Shevlyakov I. V.³, Trubina E. V.³

The epidemic of obesity impacts significantly the prevalence of cardiovascular diseases, including heart failure. Obesity facilitates proinflammatory status onset, that leads to changes in metabolism of free fatty acids, lipids, glucose, influencing myocardial function and heart failure progression from diastolic to systolic. Also, there is data confirming influence of obesity on central and peripheral hemodynamics. To understand these mechanisms is necessary for development of prevention activities against chronic heart failure and other cardiovascular events.

Russ J Cardiol 2018; 23 (5): 81–86

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-81-86>

Key words: obesity, heart failure.

¹Altayskiy Kray Cardiological Dispensary, Barnaul; ²Altayskiy State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в настоящее время занимает первые позиции в структуре общей смертности. Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) среди болезней сердца в экономически высокоразвитых странах составляет 6–8% и растет стремительными темпами. Так, в США за последние 30 лет смертность от ХСН увеличилась в 4 раза. Более 50% больных умирают в течение 5 лет после появления первых симптомов ХСН [1]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в РФ составляет 7% (7,9 млн человек). Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, достигая 60% у мужчин и 45% у женщин в течение 5 лет после установления первоначального диагноза. В связи с этим, разработка методов выявления и профилактики причин ХСН пред-

ставляет собой актуальную медико-социальную проблему [2].

Имеются доказательства, подтверждающие причинно-следственную связь между ожирением и риском развития ССЗ [3, 4]. Так, данные, полученные в ходе исследований Framingham и Nurses' Health Study, поддерживают взаимосвязь между увеличением индекса массы тела (ИМТ) и смертностью, которая начиналась с ИМТ >25 кг/м² в качестве маркера избыточного веса или ожирения [5]. В одном из исследований итальянскими учеными выявлена взаимосвязь между ИМТ, окружностью талии, риском развития ССЗ и смертностью от всех причин за 10-летний период [3]. Данные этого исследования также свидетельствуют о том, что связь между ИМТ и смертностью от ССЗ не зависит от других метаболических маркеров, таких как артериальное давление (АД), повышение уровня глюкозы, холестерина

и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. В ряде работ была установлена связь ожирения и ХСН [6].

Гемодинамические основы патогенеза сердечной недостаточности при ожирении

У лиц с выраженным и продолжительным (обычно более 15 лет) ожирением развиваются гемодинамические сдвиги, приводящие к морфологическим и функциональным изменениям левого желудочка (ЛЖ). Выявлено, что у больных ожирением, даже при отсутствии у них сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ) и каких-либо других заболеваний сердца, сердечный выброс (СВ) и ударный объем (УО) значительно увеличены и коррелируют с весом больных [7]. Считается, что нарастание СВ при ожирении физиологически связано с удовлетворением метаболических потребностей возросшей тканевой массы тела. При сохранении прежней частоты сердечных сокращений (ЧСС), повышение СВ происходит за счет увеличения УО сердца. По мере накопления жировой ткани ЧСС в покое растет, что связывают с сопутствующим увеличением активности симпатической нервной системы (СНС) и снижением активности парасимпатической нервной системы (ПНС). Увеличение ЧСС способствует дальнейшему нарастанию СВ. Повышение УО и СВ происходит в результате постепенного увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК). Считается, что увеличение ОЦК при ожирении носит адаптивный характер и возникает в ответ на расширение объема сосудистого русла при увеличении массы тела. В ответ на рост ОЦК и СВ периферическое сопротивление снижается [8]. Таким образом, один из механизмов, ведущих к развитию ХСН при ожирении, связан с истощением компенсаторных механизмов миокарда, обусловленным увеличением ОЦК. Избыток жировой ткани с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ. Структурные изменения ЛЖ ассоциированы с продолжительностью и степенью ожирения.

Было показано, что у больных с ожирением III степени, особенно при физических нагрузках, происходит увеличение ОЦК на 20%, конечно-диастолического давления ЛЖ на 50%. При проведении патологоанатомических исследований у всех умерших с ожирением III степени была увеличена масса сердца, толщина стенок ЛЖ [6]. А в ходе проведения эхокардиографических исследований у больных с ожирением III степени с нормальным уровнем АД было выявлено увеличение ЛЖ у 40% пациентов, увеличение толщины стенки ЛЖ у 56%, увеличение массы ЛЖ у 64%, увеличение левого предсердия (ЛП) у 50% и увеличение правого желудочка (ПЖ) у 33% обследованных пациентов [6].

При ожирении ОЦК растет значительно больше, чем объем кровообращения в нежирной массе тела,

пропорционально которому увеличиваются размеры сердца. Это вызывает более быстрое истощение физиологического резерва, пропорционально увеличению ЛЖ. Повышение ОЦК при ожирении сопровождается нарастанием ригидности миокарда ЛЖ, ростом давления наполнения ЛЖ и результирующим нарастанием УО. С нарастанием ожирения могут изменяться другие показатели внутрисердечной гемодинамики: нарастают конечно-диастолическое давление в ПЖ, среднее давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах и, наконец, конечно-диастолическое давление в ЛЖ. Эти изменения вызывают расширение полостей сердца ЛП, правого предсердия (ПП) и ПЖ [8]. Расширение полости ЛЖ приводит к увеличению напряжения его стенок. Первоначально развивается концентрическое ремоделирование ЛЖ с последующим развитием концентрической гипертрофии и, в конечном счете, эксцентрической гипертрофии [9]. Если утолщение стенки неадекватно мало, по сравнению с нарастанием дилатации полости ЛЖ, то напряжение стенки ЛЖ длительное время остается повышенным. Это ведет к развитию систолической дисфункции и появлению признаков сердечной недостаточности (СН) (рис. 1) [10].

Таким образом, один из механизмов, ведущих к развитию сердечно-сосудистых осложнений при ожирении, связан с истощением компенсаторных механизмов миокарда в ответ на увеличение ОЦК. Избыток жировой ткани с ее мощной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ. Чем больше ожирение, тем больше гемодинамическая нагрузка и тем больше разрыв между потенциальными физиологическими возможностями миокарда и потребностями неконтролируемо увеличивающейся сосудистой сети жировой ткани организма [11]. То есть гемодинамические механизмы развития ХСН при общем ожирении взаимосвязаны в большей степени с растущим ИМТ.

Нейрогуморальные механизмы развития СН при ожирении

Ожирение ассоциировано с многочисленными метаболическими нарушениями: развитием резистентности к инсулину, повышением АД, дислипидемией, окислительным стрессом, системным воспалением, активацией СНС, которые влияют на морфологию, структуру сердца и в конечном итоге на его функцию [8]. Нейрогуморальные факторы, обеспечивающие эти метаболические нарушения, вырабатывает вся белая жировая ткань, как подкожная, так и висцеральная. При этом доказано, что именно висцеральная жировая ткань (ВЖТ) эктопических жировых депо, вследствие особенностей иннервации, кровоснабжения и многообразного активного рецепторного аппарата обеспечивает максимальное посту-

пление специфических нейрогормонов в кровотоке [12-14].

В результате метаболического сдвига может развиваться липотоксическое поражение миокарда, при котором происходит значительное потребление и окисление СЖК и снижение окисления глюкозы с избыточным накоплением, так называемых, токсичных липидов — ацил-коэнзима А, диацил-глицерола и церамида, которые приводят к изменению инсулинового внутриклеточного сигнального каскада, стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР), активации протеинкиназы С, модуляции PPARs, высвобождению цитохрома С из митохондрий и как следствие к запуску процессов апоптоза [2]. Уровень СЖК коррелирует с липотоксическим поражением различных органов и тканей (печень, β-клетки поджелудочной железы, сердце). Показана взаимосвязь ожирения со структурными и функциональными изменениями сердца, включая ГЛЖ, сократительную дисфункцию, апоптоз, фиброз кардиомиоцитов (КМЦ). Кроме того, при ожирении наблюдается гипертриглицеридемия. Уровень ТГ положительно коррелирует с ИМТ и массой ЛЖ и отрицательно с его систолической функцией. За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении, при котором изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние [15, 16].

Ожирение характеризуется состоянием хронического воспаления, повышенной экспрессией и высвобождением провоспалительных нейрогормональных факторов [7]. Адипокины, включая лептин, адипонектин, и провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-1β, интерлейкин-6, а также такие факторы, как моноцитарный хемотактический белок-1, ингибирующий фактор миграции макрофагов, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена-1 и гаптоглобин, связаны с воспалением и воспалительной реакцией [7]. Предыдущие исследования показали, что интерлейкин-6, интерлейкин-2, С-реактивный пептид и ФНО-α взаимосвязаны с СН и субклинической дисфункцией ЛЖ [7].

Провоспалительные цитокины, продуцируемые жировой тканью, способствуют формированию как местного, так и системного провоспалительного статуса. Гиперактивность данных нейрогормональных факторов участвует в формировании фиброза и неблагоприятных вариантов ремоделирования сердца [17]. Стойкое воспаление способствует развитию инсулинорезистентности (ИР) [18].

Ожирение характеризуется развитием ИР, которая ассоциируется с развитием СН, независимо от других факторов риска [19]. ИР приводит к изменению метаболизма в кардиомиоцитах миокарда — снижается

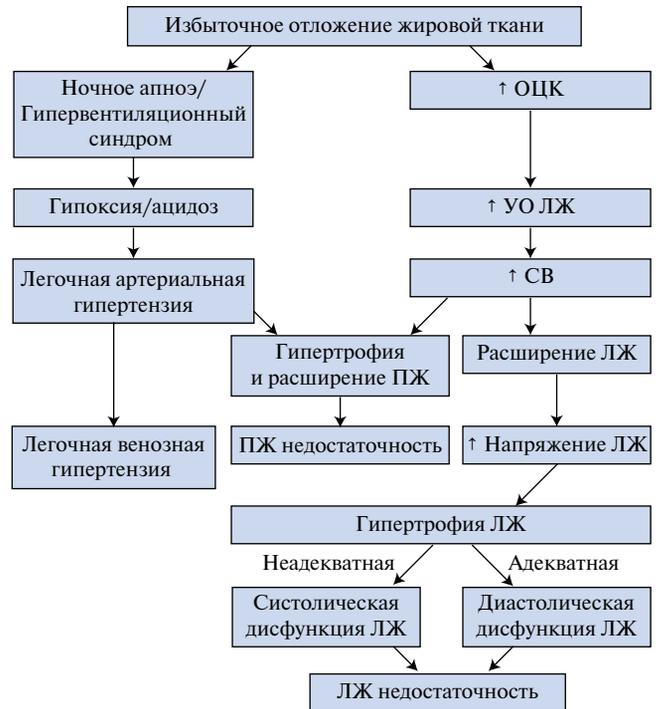


Рис. 1. Отражение центральной гемодинамики, аномалии сердечных структур, и изменения в функции ЛЖ, которые могут произойти у пациентов с тяжелым ожирением, что располагает к СН.

Сокращения: ОЦК — объем циркулирующей крови, УО — ударный объем, СВ — сердечный выброс, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

утилизация глюкозы и увеличивается окисление СЖК, что приводит к увеличению потребления кислорода миокарда за счет окислительного фосфорилирования, увеличения производства церамида и образования активных форм кислорода [20-23], что в итоге приводит к ухудшению сердечной сократимости, вызывая изменения в саркоплазматических ретикулярных кальциевых депо и способствуя митохондриальной дисфункции [20]. Метаболическая адаптация при ИР в миокарде опосредуется изменениями в экспрессии генов миоцитов, и если в начале она компенсаторная, то в дальнейшем приводит к ухудшению инсулинового сигнализирования и метаболической гибкости [20, 23]. Это в конечном счете приводит к нарушению функции сердца и повышает восприимчивость к перегрузке давлением [22]. Гиперинсулинемия в условиях ИР также увеличивает образование печенью ангиотензиногена, предшественника ангиотензина II. Ангиотензин II является фактором роста КМЦ и приводит к клеточной пролиферации, гипертрофии, апоптозу, фиброзу и дисфункции миокарда. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) активируется на ранних стадиях СН, вызывая перегрузку объемом и приводя к дальнейшему повреждению миокарда. ИР и стимуляция РААС активируют СНС. Это вызывает прогрессирующую потерю миоцитов сердца, дальней-

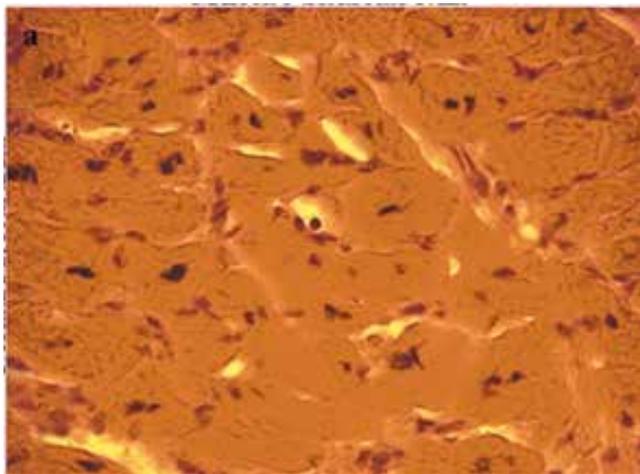


Рис. 2. Электронная микроскопия нормального миокарда [31].

шую дисфункцию миокарда, нарушение сигнальной трансдукции β -адренорецепторов и понижение регуляции саркоплазматической ретикулярной кальциевой АТФазы, сердечного инотропного белка [7].

Адипокины ВЖТ играют регуляторную роль в функции миокарда за счет их вовлечения в метаболизм миокарда, процессы гипертрофии миоцитов, гибель клеток, изменение структуры и состава внеклеточного матрикса (ВМ). Прямая регуляция компонентов ремоделирования миокарда (матриксных металлопротеинов, тканевого ингибитора металлопротеиназы и коллагенов) адипокинами была продемонстрирована в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [7, 24].

Уровень адипонектина снижен у тучных людей, в то время как уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ и ожирением [25]. Эффекты адипонектина опосредуются через их потенцирование действий инсулина, повышения образования NO, стимулирование синтеза простагландинов через ЦОГ-2, и активацию аденозинмонофосфата, который также активирует протеинкиназу и подавляет α -адренорецептор-стимулированную гипертрофию КМЦ [26]. Адипонектин регулирует тканевой уровень церамидов путем активации церамидазы, которая гидролизует церамид [27]. Снижение уровня адипонектина, обладающего кардиопротективными, противовоспалительными, антиапоптозными и антиоксидантными свойствами, что может приводить к развитию липотоксичности и повреждению миокарда [28].

Все больше экспериментальных и клинических исследований указывают на возможное участие лептина в ремоделировании миокарда [29]. Лептин стимулирует сердечную гипертрофию напрямую через сложные механизмы сигнализирования клеток и косвенно через свое влияние на артериальное давление и СНС [26]. Лептин также оказывает отрицательное инотропное воздействие на кардиомиоциты через эндогенную продукцию NO. Эффекты лептина опо-

средуются связыванием лептина с его рецепторами и последующей активацией различных киназ в кардиомиоцитах [7].

Изменения в структуре миокарда, связанные с ожирением

Миокард состоит из трех связанных между собой компонентов: КМЦ (75%), микроциркуляторного русла и ВМ (25%). КМЦ образуют напряжение при сокращении, ВМ обеспечивает устойчивость к нагрузкам, связывает КМЦ с микрососудами и покрывает клетки вязкоэластическим веществом — фибриллярным коллагеном, составляющим 2-4% от площади ВМ, который образует периваскулярный и интерстициальный каркас [30]. ВМ представляет собой сложную систему, включающую коллагеновую сеть, связывающую воедино фибробласты, КМЦ, сосуды и нервные волокна. Коллагеновые волокна миокарда состоят из коллагена I, III, V и VI типов. Приблизительно 85% коллагенового белка ВМ представлено коллагеном I типа и только 11% III типом коллагена. Фибробласты являются основным типом клеток в сердце, ответственных за поддержание внеклеточного гомеостаза ВМ, однако при определенных воздействиях они способствуют развитию фиброза. Эти патологические изменения, включающие дилатацию камер сердца, гипертрофию и апоптоз КМЦ в конечном итоге приводят к прогрессированию СН [31] (рис. 2).

Избыточное развитие фиброза в миокарде больных с ХСН происходит вследствие потери физиологической реципрокной реакции между факторами, влияющими на образование фибриллярного компонента (ангиотензин II, эндотелин I, катехоламины, альдостерон, трансформирующий фактор роста TGF — β 1, инсулиноподобный фактор роста) и ингибирующими факторами (простагландины, оксид азота, натрийуретические пептиды). Фиброз характеризуется увеличением количества ВМ и изменением его свойств, а также ангиогенезом. Это является общим ответом тканей на действие гипергликемии, дислипидемии и гипертензии. В нормальной и пораженной ткани миокарда встречается как I, так и III тип коллагена. По результатам миокардиальной биопсии, проведенной у пациентов с ожирением, было выявлено значительное повышение уровня коллагена III типа по сравнению с пациентами без ожирения и СД, тогда как уровень коллагена I типа существенно не отличался в данных группах [32].

Прогрессирование дисфункции сердца сопровождается изменениями геометрии и архитектуры миокарда, увеличением содержания коллагена и фиброзной ткани во ВМ, которые могут определяться как ремоделирование. Установлено, что коллаген вначале накапливается в адвентиции интрамиокардиальных коронарных артерий и артериол (периваскулярный

фиброз), а затем распространяется между КМЦ (интерстициальный фиброз) [33] (рис. 3).

При ожирении и СД развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз. Было выявлено значительное накопление коллагена вокруг интрамуральных сосудов и между миофибриллами в сердце при биопсии у пациентов с СД [34].

Диффузный интерстициальный фиброз является характерной чертой широкого спектра кардиомиопатий. Фиброз миокарда приводит к нарушениям диастолической и систолической функции и связан с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [35]. Ранние стадии дисфункции миокарда тесно связаны с формированием диастолических нарушений вследствие повышения жесткости миокарда, что отражается в появлении механических диссинергий стенок желудочков при сохранении величины глобальной фракции выброса ЛЖ. Клинические признаки ХСН, возникающие у пациентов с изолированными диастолическими нарушениями, свидетельствуют о формировании диастолической ХСН. В дальнейшем прогрессирование дисфункции миокарда неразрывно связано с ухудшением механических качеств стенок желудочков, влекущих за собой сферическую трансформацию полостей сердца, редукцию величины глобальной фракции выброса ЛЖ и дисрегуляцию межвентрикулярного взаимодействия. Принято считать, что на этапе возникновения контрактильной дисфункции миокарда доминирование диастолических нарушений исчезает, а прогрессирующее снижение фракции выброса ЛЖ является индикатором тяжести ХСН [36].

Патофизиологические механизмы, приводящие к формированию фиброза, различны, некоторые приводят к формированию фиброза быстро, как при инфаркте миокарда, другие имеют прогрессивное течение и являются потенциально обратимыми, как, например, при гипертонической болезни и ожирении

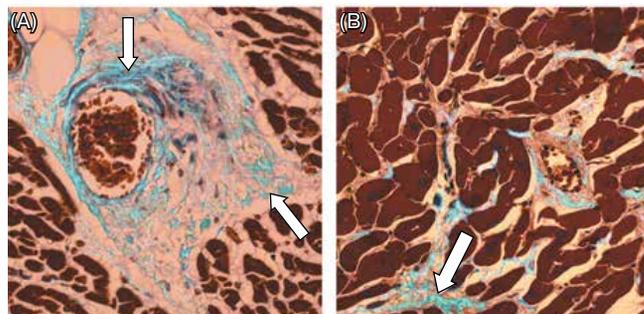


Рис. 3. Фиброз миокарда [33].

[35]. Фиброз миокарда, как показано в исследованиях на животных, приводит к ухудшению систолы желудочков, аномальному ремоделированию сердца и такого рода изменения в настоящее время рассматриваются в качестве основной причины повышенной жесткости миокарда желудочков. В последних клинических исследованиях было показано, что фиброз может быть независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечных событий [37].

Таким образом, ожирение является важным независимым этиологическим фактором развития ХСН с очень сложными и многообразными патогенезом. Ожирение может привести к СН, вызывая изменения в сердечной гемодинамике, структуре и функции сердца. Кроме того, при ожирении развиваются метаболические изменения, включая ИР, нарушение секреции адипокинов и воспалительных маркеров, что способствует липотоксическому поражению миокарда. Липотоксическое поражение КМЦ также приводит к структурным и функциональным нарушениям сердца, что приводит к развитию и прогрессированию СН. Раннее выявление таких нарушений может иметь важное значение в формировании терапевтической стратегии и мониторинга эффективности лечения.

Литература

- Lakomkin VS, Skvortsov AA, Goryunov TV, et al. Galectin-3 — a new marker of diagnosis and prognosis of chronic heart failure. *Cardiology* 2012; 3 (52): 45-52. (In Russ.) Лакомкин С.В., Скворцов А.А., Горюнова Т.В. и др. Галектин-3 — новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 2012; 3, 52: 45-52.
- Gamgan KA, Drapkina OM, Maksimov ML. Galectin-3: clinical and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure. *Rus Heart Failure J* 2014; 82 (1): 51-5. (In Russ.) Гямджян К.А., Драпкина О.М., Максимов М.Л. Галектин-3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2014; 82 (1): 51-5.
- Bombelli M, Facchetti R, Fodri D, et al. Impact of body mass index and waist circumference on the cardiovascular risk and all-cause death in a general population: data from the PAMELA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 2013; 23 (7): 650-6. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.01.004.
- Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Kuznetsova TYu, et al. Obesity as cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue. *Russ J Cardiol* 2015; 4: 111-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Дружилова О.Ю., Кузнецова Т.Ю. и др. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4: 111-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117.
- Jindal A, Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and heart failure as a mediator of the cerebrorenal interaction. *Contrib Nephrol* 2013; 179: 15-23. DOI: 10.1159/000346718.
- Ebong IA, Goff DC, Rodrigues CJ, et al. Mechanisms of Heart Failure in Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8 (6): 540-8. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.12.005.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1925-32. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.
- Ashrafian H, leRoux CW, Darzi A, et al. Effects of Bariatric Surgery on Cardiovascular Function. *Circulation*. 2008; 118 (20): 2091-102. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.721027.
- Kim M, Oh JK, Sakata S, et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 270-80.
- Dedov II, Alexandrov AA, Kukharencov SS. Heart and obesity. *Obesity and metabolism* 2006; 1: 14-20. (In Russ.) Дедов ИИ, Александров АА, Кухаренко СС. Сердце и ожирение. *Ожирение и метаболизм* 2006; 1: 14-20.
- Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, et al. Increased Heart Failure Risk in Normal-Weight People With Metabolic Syndrome Compared With Metabolically Healthy Obese Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (13): 1343-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.047.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. *Moscow. GEOTAR-Media*. 2016. 160. (In Russ.) Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
- Druzhilov MA, Beteleva YE, Druzhilova OY, et al. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russ J Cardiol* 2017;

- 4: 35-9. (In Russ.) Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардиального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. Российский кардиологический журнал 2017; 4: 35-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39.
14. Astashkin EI, Glaser MG. Lipotoxic effects in the heart, observed in obesity. *Arterial hypertension* 2009; 15 (3): 335-41. (In Russ.) Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. *Артериальная гипертензия* 2009; 15 (3): 335-41.
 15. Ritchie RH. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance. *Heart Lung Circ* 2009; 18 (1): 11-8.
 16. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017; 113 (4): 389-98. DOI: 10.1093/cvr/cvx012.
 17. Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, et al. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J. Cardiol* 2011; 52 (1): 30-40.
 18. Baguet J-P, Barone-Rochette G, Tamisier R, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9 (12): 679-88. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.141.
 19. Turer AT, Hill JA, Elmquist JK, et al. Adipose Tissue Biology and Cardiomyopathy. *Translational Implications. Circ Res* 2012; 111 (12): 1565-77. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.262493.
 20. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes relevance to Incidence of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (4): 283-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.029.
 21. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, et al. Increased Heart Failure Risk in Normal-Weight People With Metabolic Syndrome Compared With Metabolically Healthy Obese Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (13): 1343-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.047.
 22. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac Lipotoxicity: Molecular Pathways and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10 (2): 109-21.
 23. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Kozarenko AA, et al. Adipokines as the corrected risk factor of cardiovascular diseases. *Russian journal of cardiology* 2010; 6: 88-93. (In Russ.) Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Козаренко А. А. и др. Адипокины как корректируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал* 2010; 6: 88-93.
 24. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. 1999. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012; 425 (3): 560-4.
 25. Smith CCT, Yellon DM. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacol Ther* 2011; 129 (2): 206-19. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.09.003.
 26. Symons JD, Abel ED. Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction: A focus on the contribution from ceramide. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14 (1): 59-68.
 27. Nanayakkara G, Kariharan T, Wang L, et al. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2 (4): 253-66.
 28. Mikityuk MR, Khizhnyak OO. The Role of leptin in the formation of left ventricular hypertrophy in patients with acromegaly. *Scientific Bulletin Series Medicine. Pharmacy* 2014; 18 (189): 111-8. (In Russ.) Микитюк МР, Хижняк ОО. Роль лептина в формировании гипертрофии левого желудочка у больных акромегалией. *Научные ведомости Серия Медицина. Фармация* 2014; 18 (189): 111-8.
 29. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res* 2016; 118 (6): 1021-40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
 30. Wang J, Bo Xiang, Hung-Yu Lin, et al. Pathological Mechanism for Delayed Hyperenhancement of Chronic Scarred Myocardium in Contrast Agent Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *PLoS One* 2014; 9(5): e96463. DOI: 10.1371/journal.pone.0096463
 31. Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: Pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 575-96.
 32. Mewton N, Ying LC, Pierre C, et al. Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (8): 891-903.
 33. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11: 31-9.
 34. Berezin AE. Systolic and diastolic heart failure: two sides of the same process? Review. *Ukrainian medical journal actual issues of clinical practice* 2014; 3 (101): 91-6. (In Russ.) Березин АЕ. Систолическая и диастолическая сердечная недостаточность: две стороны одного процесса? Обзор литературы. *Украинский медицинский журнал актуальные вопросы клинической практики* 2014; 3 (101): 91-6.
 35. Kwon DH, Halley CM, Popovic ZB, et al. Gender differences in survival in patients with severe left ventricular dysfunction despite similar extent of myocardial scar measured on cardiac magnetic resonance. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 937-44.