

## Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях

Учасова Е. Г.<sup>1</sup>, Груздева О. В.<sup>1,2</sup>, Дылева Ю. А.<sup>1</sup>, Белик Е. В.<sup>1</sup>, Барбараш О. Л.<sup>1,2</sup>

Дисфункция жировой ткани характеризуется потерей ее гомеостатических функций и наблюдается при ожирении, инсулинорезистентности и диабете. При нарушении физиологических свойств в жировой ткани происходит увеличенная выработка цитокинов и хемокинов с инфильтрацией ткани иммунными клетками. В свою очередь иммунные клетки также продуцируют цитокины, металлопротеиназы, реакционноспособные виды кислорода и хемокины, которые участвуют в ремоделировании ткани, клеточной передаче сигналов и регуляции иммунитета. Наличие воспалительных клеток в жировой ткани влияет на соседние органы и ткани. Так, в кровеносных сосудах воспаление периваскулярной ЖТ приводит к ремоделированию сосудов, производству супероксида и эндотелиальной дисфункции с потерей биодоступности оксида азота, что способствует развитию различных сосудистых заболеваний. При дисфункции жировой ткани также продуцируются адипокины, такие как лептин, резистин и висфатин, которые способствуют метаболической дисфункции, изменяют системный гомеостаз, симпатический отток, регулирование глюкозы и чувствительность к инсулину, при этом наработка противовоспалительного адипонектина снижается. Таким образом, изучение механизмов взаимодействия между иммунными клетками и жировой тканью является перспективной и может явиться важной терапевтической мишенью.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-92-98>

**Ключевые слова:** макрофаги, иммунные клетки, жировая ткань, адипокины, сердечно-сосудистые заболевания.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Учасова Е. Г.\* — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Белик Е. В. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Барбараш О. Л. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
evg.uchasova@yandex.ru

АГ — артериальная гипертония, ЖТ — жировая ткань, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, IL — интерлейкин, М1 и М2 — макрофаги 1 и 2 типа, TNF-α — фактора некроза опухоли-α, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1, IFN-γ — интерферон-γ, Th1 и 2 — Т-хелпер 2 и 1 типа.

Рукопись получена 22.11.2018

Рецензия получена 02.02.2019

Принята к публикации 11.02.2019



## The role of immune cells in the development of adipose tissue dysfunction in cardiovascular diseases

Uchasova E. G.<sup>1</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1,2</sup>, Dyleva Yu. A.<sup>1</sup>, Belik E. V.<sup>1</sup>, Barbarash O. L.<sup>1,2</sup>

Adipose tissue dysfunction characterized by a loss of homeostatic functions is observed in patients with obesity, insulin resistance and diabetes. In case of violation of the physiological properties in adipose tissue, an increased production of cytokines and chemokines occurs with the infiltration of tissue by immune cells. In turn, immune cells also produce cytokines, metalloproteinases, reactive oxygen species and chemokines, which are involved in tissue remodeling, cellular signal transduction and immunity regulation. The presence of inflammatory cells in adipose tissue affects organs and tissues. So in the blood vessels, inflammation of perivascular adipose tissue leads to vascular remodeling, superoxide production, endothelial dysfunction with loss of the bioavailability of nitric oxide, contributing to the development of various vascular diseases. In adipose tissue dysfunction, adipokines are also produced, such as leptin, resistin, and visfatin. These substances contribute to metabolic dysfunction, alter systemic homeostasis, sympathetic outflow, glucose regulation, and insulin sensitivity. Thus, the study of the mechanisms of interaction between immune cells and adipose tissue is promising and may be an important therapeutic target.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-92-98>

**Key words:** macrophages, immune cells, adipose tissue, adipokines, cardiovascular diseases.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

Received: 22.11.2018 Revision Received: 02.02.2019 Accepted: 11.02.2019

Ожирение является одной из основных проблем общественного здравоохранения, которая достигла масштабов эпидемии как в развитых, так и в развивающихся странах мира [1, 2]. Физиологически жи-

ровая ткань (ЖТ) нужна для поддержания нормального метаболизма. С эволюционной точки зрения это выгодно, но с увеличением потребления питательных веществ и сокращением расходов энергии в ЖТ про-

исходят дисфункциональные изменения, которые в свою очередь приводят к ожирению [3]. Такие изменения являются результатом сложных взаимодействий метаболических и иммунных факторов. Понимание важности иммунитета в метаболической регуляции и роли метаболизма в иммунной регуляции лежит в основе быстро развивающейся области иммунометаболизма [4].

В настоящее время ЖТ разделяют на белую, коричневую (бурую) и бежевую (на основе её метаболической активности, количества митохондрий и расщепления белка 1 типа). Коричневая ЖТ играет ключевую роль в термогенезе и ее защитные свойства хорошо доказаны при развитии сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Белая ЖТ является местом хранения липидов и широко распространена как в висцеральном (ВЖТ), так и подкожном (ПЖТ) жировом депо [6]. ВЖТ является метаболически более активной, чем ПЖТ, и она содержит значительно больше иммунных клеток как в состоянии здоровья, так и при патологии. Данную особенность можно объяснить тем, что в ВЖТ происходит повышенное потребление глюкозы с образованием жирных кислот, которая важна для регуляции инсулин-чувствительности [6]. В свою очередь в ПЖТ происходит процесс поглощения циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов [6]. Многочисленные исследования показали, что именно увеличение толщины ВЖТ в абдоминальной области является предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Этот процесс опосредуется хроническим воспалением и характеризуется чрезмерной инфильтрацией иммунных клеток и повышенной выработкой адипокинов и цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) [8, 9]. Механически такое воспаление изменяет метаболические функции ЖТ, приводящие не только к развитию инсулинорезистентности (ИР) и диабета, но и к сердечно-сосудистым заболеваниям [10].

В последнее годы внимание научного сообщества сосредоточено на специфическом отделении ВЖТ — периваскулярной (ПВЖТ), из-за ее непосредственной близости к кровеносным сосудам и уникальному эмбриональному происхождению (из SM222 клеток гладкой мускулатуры сосудов) [11]. Динамическое взаимодействие между белыми, бежевыми и коричневыми адипоцитами внутри ПВЖТ приводит к уникальным метаболическим и провоспалительным свойствам, которые делают ПВЖТ важным регулятором сосудистой функции [11]. Периваскулярные коронарные адипоциты человека имеют неправильную форму и меньший размер, чем адипоциты подкожной и висцеральной ЖТ. В ПВЖТ созданы оптимальные условия для привлечения и активации иммунных клеток, которые в сочетании с адипокинами влияют на тонус сосудов и другие аспекты сосудистого гомеостаза [10, 11].

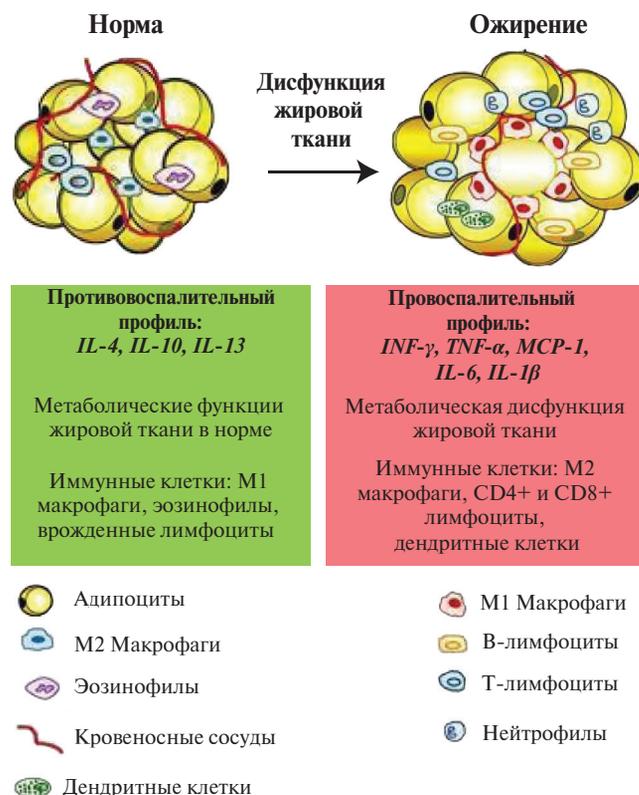


Рис. 1. Роль иммунного ответа в развитии дисфункции жировой ткани (модифицировано из [11]).

Таким образом, все различные депо ЖТ играют важную роль в сосудистом и метаболическом гомеостазе. При этом нарушение защитных свойств жировой ткани приводит к развитию метаболических и сосудистых заболеваний.

**Определение дисфункции жировой ткани.** Функциональные изменения в ЖТ, связаны с изменением паракринных и эндокринных свойств, которые способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Дисфункция ЖТ характеризуется снижением высвобождения защитных факторов, таких как адипонектин, оксид азота (NO), простагландины, и повышенной активацией адипонектинов (резистина, висфатина, лептина) (рис. 1). Данное явление особенно характерно для ПВЖТ при ожирении [5]. Взаимодействия адипоцитов с иммунной клеткой являются двунаправленными и зависят от механизмов питания, нейро-гормональных путей и локально секретируемых гуморальных факторов [11]. В патологических условиях адипоциты продуцируют воспалительные цитокины и белки внеклеточного матрикса, поддерживая инфильтрацию и активацию иммунных клеток, и таким образом создают оптимальное микроокружение для воспаления [11]. В то же время активированные иммунные клетки выделяют цитокины, которые влияют на функцию адипоцитов, на дифференцировку и адипокиновую секрецию.

Однако общая особенность заключается в том, что дисфункциональная ЖТ способствуют развитию различных патологических состояний.

### Иммунные клетки при дисфункции жировой ткани

Иммунные клетки, которые проникают в дисфункциональную жировую ткань, являются ключевыми факторами воспаления. В нормальном физиологическом состоянии иммунная среда ЖТ является преимущественно невоспалительной. В жировой ткани эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки приводят к смещению иммунного ответа в сторону Th 2 типа, секретируя такие цитокины, как интерлейкин-4 (IL-4), IL-5 и IL-13, которые поддерживают макрофаги ЖТ в противовоспалительном состоянии [12]. Адипоциты с помощью секретируемых гормонов также являются активными регуляторами иммунных реакций (рис. 1).

**Макрофаги.** В качестве “профессиональных” фагоцитов макрофаги обладают исключительной способностью поглощать многочисленные молекулы, от небольших липидов до колоний патогенов и мертвых клеток [13]. Роль макрофагов в развитии дисфункции жировой ткани была доказана в 2003г. Так, в своем исследовании Weisberg S, et al. показали, что у мышей без ожирения процент инфильтрации макрофагами в жировой ткани составляет около 10%, в то время как при ожирении данный показатель увеличивается до 50% [8]. В другом независимом исследовании Cinti S, et al. (2012) предположили, что некроз адипоцитов, обусловленный гипертрофией, является важным фагоцитарным стимулом, который регулирует степень инфильтрации жировой ткани макрофагами [13].

В 2013г Tchernof A. и Després J. P. доказали, что увеличение ВЖТ представляет более высокий риск развития метаболического синдрома и ИР, чем ПЖТ [14]. И это неудивительно, так как содержание макрофагов в тканях ВЖТ больше, чем в ПЖТ, кроме того в ВЖТ выше уровни цитокинов/хемокинов MCP-1, CCR2 и CD8+ Т-лимфоцитов. В свою очередь данные цитокины и подмножества Т-клеток являются по существу провоспалительными медиаторами [14].

С момента доказательства ключевой роли макрофагов в дисфункции жировой ткани внимание исследователей было сфокусировано на воспалительном типе макрофага, который легко визуализируется в так называемых “крупноподобных структурах” (CLS), присутствующих вокруг адипоцитов, и оценке их вклада в развитие метаболических заболеваний. Данные воспалительные макрофаги были в основном “классически активированными” макрофагами 1-типа (M1) [15]. Тем не менее, роль макрофагов в нормальной ЖТ, осталась мало изученной. В здоровой ЖТ макрофаги по-видимому являются основным видом иммунных клеток, причем большинство из них

относятся к классу “альтернативно активированных”, часто классифицируемому как макрофаги 2 типа (M2), и отношение M2:M1 составляет примерно 4:1 [16].

Большинство, если не все, доказательств, найденных до сих пор, указывают на то, что резидентные макрофаги M2 являются первичными клетками, ответственными за гомеостатическое противовоспалительное состояние в здоровой жировой ткани [17]. Эти клетки часто встречаются в междоузельных пространствах между адипоцитами. При ожирении в жировой ткани клетки M2 могут расширяться, но не так сильно, как M1, и их предполагаемая роль заключается в фагоцитозе мертвых адипоцитов, ангиогенезе и ремоделировании тканей.

Важным биологически активным веществом, влияющим на поляризацию макрофагов жировой ткани, является адипокин. Адипокины — это вещества, локально секретируемые адипоцитами. Один из них, адипонектин, работает в основном за счет повышения чувствительности к инсулину, путем снижения глюконеогенеза печени и увеличения окисления жирных кислот и поглощения глюкозы [18]. Адипонектин может управлять поляризацией M2 в макрофагах путем увеличения экспрессии аргиназы 1 типа, IL-10 и макрофагальных галактозных N-ацетилгалактозамин-специфических молекул лектина-1, хотя его влияние на уже дифференцированные макрофаги M1 в основном провоспалительное [19]. Несмотря на это, имеются достаточные доказательства роли адипонектина в качестве противовоспалительной молекулы. Недавно Shimizu T, et al. (2016) обнаружили, что адипонектин ингибирует образование амфотерина, молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями [20]. Адипонектин снижает экспрессию NF-κB, соответственно, наработку воспалительных факторов на эндотелиальных клетках и уменьшает миграцию моноцитов в ткани. Через его активированные рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 адипонектин может снижать уровень экспрессии гена фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1) и активацию антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) [21].

Жирные кислоты представляют собой еще один класс молекул, действующих на макрофаги, для переключения поляризации макрофагов. Доказано, что насыщенные жирные кислоты способствуют развитию клеток M1, в то время как ненасыщенные типы способствуют возникновению альтернативных активированных M2. Так, Titos E, et al. (2011) показали, что резолвин (комбинация рыбьего жира, богатого кислотой омега-3 и аспирина) может уменьшить продукцию IFN-γ, увеличивая при этом экспрессию аргиназы 1 типа в макрофагах в жировой ткани [22]. Роль полиненасыщенных жирных кислот в качестве

полезных питательных веществ или терапевтических агентов активно исследуется для профилактики и лечения ожирения и некоторых связанных с воспалением заболеваний [23].

**Дендритные клетки.** Дендритные клетки являются одними из ключевых клеток в регулировании адаптивных иммунных реакций при сердечно-сосудистых заболеваниях. Они расположены главным образом на границе между адвентицией и ПВЖТ, но могут встречаться и в самой ПВЖТ [24]. Большое количество дендритных клеток выявлено при артериальной гипертензии и усиливается хроническим окислительным стрессом, приводящим к образованию иммуногенных изокетал-белков, которые могут накапливаться в дендритных клетках и стимулировать активацию Т-клеток [24]. Дендритные клетки высвобождают медиаторы, такие как IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-23, которые поляризуют Т-клетки для продуцирования IL-17A, а также TNF- $\alpha$  и интерферон — гамма (IFN- $\gamma$ ), которые участвуют в гипертензии и воспалении ПВЖТ [26]. Более того, блокирование оси ко-стимуляции CD28/CD80/CD86 между дендритными клетками и Т-клетками предотвращает воспаление ПВЖТ [11]. Однако роль дендритных клеток в развитии воспаления ПВЖТ или адвентиции все еще вызывает большое количество вопросов, особенно в отношении понимания предоставления возможных антигенов, с помощью которых запускается воспалительный каскад для активации Т-клеток.

**Другие типы иммунных клеток в жировой ткани.** Вторую по численности популяцию иммунных клеток в ВЖТ составляют Т- и В-лимфоциты [26]. При некоторых заболеваниях их содержание в жировой ткани может превышать количество макрофагов. Эти клетки инициируют воспалительный каскад, который может предшествовать инфильтрации макрофагов в жировой ткани [26]. Другое подмножество Т-клеток, являющихся ключевыми в развитии дисфункции жировой ткани, это естественные Т-киллеры (NK клетки). Они экспрессируют Т-клеточный рецептор (TCR) и белки, характерные для NK-клеток, но распознают только липиды и гликолипиды, представленные в связи с CD1d MHC-подобной молекулой [26]. Они могут продуцировать цитокины типа Т-хелпер 2 и 1 типа (Th1 и Th2) [12]. В здоровом сальнике до 10% Т-клеток являются NK клетками, в то время как у пациентов с ожирением число клеток снижается [27]. В настоящее время точная роль NK клетки полностью не распознана [28]. Недавно было продемонстрировано, что гамма-дельта Т-клетки представляют значительную долю Т-клеток в жировой ткани и их число увеличивается при метаболических и сосудистых патологиях [29]. Также важно отметить, что эти клетки являются важным источником провоспалительного IL-17 и могут дополнительно регулировать иммунные реакции. Так, Zapata-

Gonzalez F, et al. (2015), наблюдали 3-10-кратное увеличение IL-17 у пациентов с дисфункцией ЖТ [30]. В другом клиническом исследовании Sumarac-Dumanovic M, et al., показали, что у женщин с ожирением наблюдается повышение уровня IL-17 в сыворотке крови и доказали, что IL-17 может влиять на метаболический гомеостаз путем ингибирования адипогенеза [31].

В жировой ткани также находятся другие виды врожденных иммунных клеток, например, нейтрофилы, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты. В ПВЖТ и ВЖТ содержание нейтрофилов может составлять около 2%. В отличие от резидентных макрофагов и дендритных клеток, их присутствие может быть временным, однако они также вносят свой вклад в развитие заболевания. Эозинофилы при дисфункции ЖТ выделяют IL-4 и IL-13 и участвуют в противовоспалительном ответе, который способствует увеличению толщины ПВЖТ [11].

#### **Механизмы влияния иммунных клеток жировой ткани на метаболические заболевания**

**Артериальная гипертензия.** Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важный пример иммунометаболического сосудистого заболевания [32]. Известно, что одним из самых сильных предикторов АГ является повышение индекса массы тела и ожирение. У многих пациентов с гипертензивной болезнью наблюдаются различные компоненты метаболического синдрома. Характерным признаком гипертонической болезни является воспаление ПВЖТ, которое способствует потере эндотелий-зависимой вазодилатации и повышенной вазоконстрикции сосудов [11]. Эти функциональные изменения приводят к морфологическим изменениям в ПВЖТ, запускается повышенная выработка воспалительных цитокинов и хемокинов, таких как RANTES, которые являются ключевыми для набора активированных моноцитов/макрофагов и CD8+ Т-клеток.

В здоровом организме инфильтрация иммунных клеток в ПВЖТ составляет лишь около 2% клеток от стромальной сосудистой фракции (ССФ) [33]. При развитии гипертензии содержание лейкоцитов в ПВЖТ увеличиваются до 7-10% клеток от ССФ, а при атеросклерозе до 10-20%. Гипертензия связана со значительным увеличением Т-клеток, которые опосредуют эндотелиальную дисфункцию и обеспечивают связь между гипертензией и последующим атеросклерозом [33]. Дисфункциональный эндотелий способствует воспалению через ряд зависимых от NF $\kappa$ B, Notch/Jagged1-регулируемых интегринов и экспрессии молекулы адгезии [33]. Субпопуляции CD4+ и CD8+ Т-клеток увеличиваются в ПВЖТ при АГ и продуцируют высокие уровни провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) [12]. Т-лимфоциты запускают каскад реакций, конечным продуктом

которого является ИЛ-17, участвующий не только в повышении артериального давления, но способствует развитию жесткости сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. Также при АГ в ПЖТ увеличивается уровень В-клеток, они могут выступать в качестве антиген-представляющих клеток, модулируя Т-клеточные реакции [12]. Наконец, инфильтрация макрофагов также значительно повышается при артериальной гипертонии в ПЖТ [33]. Макрофаги в ПЖТ в физиологическом состоянии, по-видимому, преимущественно не поляризованы [12]. Однако при повышении артериального давления уровень субпопуляций М1 значительно увеличивается [33]. Инфильтрация макрофагов в ПЖТ во время АГ регулируется Т-клеточными механизмами, так как дефицит белка-адаптера лимфоцитов, приводит к повышенной экспрессии Т-клеток и увеличению количества макрофагов в аорте и ПЖТ [37]. Таким образом, развитие сосудистой дисфункции и АГ связано с результатом сложных взаимодействий между несколькими типами клеток, участвующих в воспалительных реакциях. Все типы иммунных клеток взаимодействуют друг с другом и при нарушении метаболического равновесия в ПЖТ инициируется воспаление и как итог развитие сосудистой дисфункции [11].

**Атеросклероз.** На сегодняшний день доказано, что атерогенез сопровождается нарушением функционирования ПЖТ. Повышенные уровни висфатина, лептина и хемерина коррелируют с риском развития атеросклероза [12]. На ранних стадиях атеросклероза макрофаги, Т-клетки и дендритные клетки рекрутируются в периваскулярную адвентицию и в жировую ткань, окружающую сосудистую сеть [33]. Этому событию предшествует развитие эндотелиальной дисфункции стенок сосудов и окислительный стресс [34]. Такое периваскулярное воспаление ЖТ продолжает наблюдаться и на более поздних стадиях заболевания с последующим увеличением содержания макрофагов и В-клеток [35].

Sakamoto S, et al. (2014) показали, что в адвентициальном слое брюшной аорты при ранних стадиях развития атеросклероза происходит увеличение уровня Т-клеток и макрофагов. Кроме того, уровень Т-клеток коррелирует с размером поражения сосудов, при этом снижение содержания Т-клеток предотвращают развитие атеросклероза [36].

На ранних стадиях развития атеросклероза Т- и В-клетки находятся на всем протяжении ПЖТ, однако на более поздних стадиях заболевания клетки образуют адвентициальные третичные лимфоидные органы, которые обладают подавляющими функциями [35]. Провоспалительные Т-клетки продуцируют ИЛ-17А, который находится в адвентиции сосудов, а блокада ИЛ-17А приводит к уменьшению содержания макрофагов.

Иммуногистохимический анализ периадвентициального жира показал увеличение макрофагов и Т-клеток у Арое-/- мышей по сравнению с мышами дикого типа, получавшими холестериную диету [11]. Наибольшее количество макрофагов (CD68+ клеток) в ПЖТ и адвентиции, чем и интима, причем как в атеросклеротических, так и в сосудах без атеросклеротических повреждений [35]. При атеросклерозе периваскулярные макрофаги вблизи атеросклеротических поражений поляризуются в М2 [35].

Еще одним важным молекулярным механизмом развития атеросклероза является активатор транскрипции 4 (STAT4). Он экспрессируется в адипоцитах и иммунных клетках и может участвовать в воспалении ПЖТ. Дефицит STAT4 уменьшает развитие атеросклероза и воспаления ПЖТ у Арое-/- мышей [35]. Кроме того, дефицит STAT4 вызывает смещение макрофагов в сторону М2, продуцирующим ИЛ-10 и ИЛ-4 в PVAT мыши Арое-/-, не влияя на их общее число [37]. И наконец, в последнее время была выяснена роль В-клеток при атеросклерозе. В своей работе Foks AC, et al., показали, что В-клетки могут служить важным источником антител, которые не только способствуют воспалению и образованию атеросклеротических бляшек, но также могут являться важным источником TNF-α [37].

**Аневризма брюшной аорты.** Аневризма брюшной аорты — воспалительное заболевание, связанное с выраженными изменениями клеточного состава стенки аорты и PVAT. Формирование аневризмы часто связано с развитием атеросклероза. Многочисленные воспалительные клетки (нейтрофилы, макрофаги, клетки Т и В и тучные клетки) участвуют в образовании аневризмы [38]. Данные иммунные клетки наблюдаются как внутри ПЖТ, так и внутри тромбов и частично связаны с прогрессивными атеросклеротическими бляшками [39]. Дефицит TLR4 или фактора миелоидной дифференцировки 88 уменьшает периваскулярное воспаление и образование аневризмы [39]. Помимо содействия общему воспалению, лейкоциты в ПЖТ могут продуцировать протеазы, такие как катепсины, которые способствуют деградации клеток в стенке аорты [40].

#### **Иммунные клетки жировой ткани как перспективная мишень терапевтического вмешательства**

Многие экспериментальные работы подтверждают роль иммунной системы в развитии атеросклероза и АГ, однако до сих пор очень мало клинических исследований, которые помогли бы применить эти данные с терапевтической точки зрения [41, 42]. В основном это связано с тем, что системная иммуносупрессия неприемлема для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время имеется ограниченное число кли-

нических исследований, так, недавно появились клинические изучения различных антицитокинов (анти-IL-1 (канакинумаб) или анти-TNF- $\alpha$  (инфликсимаб)) в лечении атеросклероза [43]. Они основаны на доказательствах роли высоких концентраций этих цитокинов в атеросклеротических бляшках.

Провоспалительные цитокины являются ключевой особенностью патогенеза сосудистых заболеваний. Такие цитокины обильно продуцируются в воспаленной ПВЖТ, что потенциально способствует установлению локального воспаления и прогрессирования заболевания [44]. В настоящее время нет установленного эффективного способа прямого воздействия на местное воспаление в ПВЖТ, поскольку существующие противовоспалительные стратегии (такие как анти-TNF-моноклональные антитела) оказывают в основном системные сосудистые эффекты, частично через повышение уровня циркулирующего адипонектина [44].

Некоторые препараты, которые уже используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, оказывают плейотропное, противовоспалительное действие на жировую ткань. Так, широко применяемый класс лекарственных средств — статины также уменьшают воспаление в ЖТ [45], потенциально путем ингибирования активации макрофагов через TLR4 [46]. В то время как прямые эффекты статинов на секрецию цитокинов в ПВЖТ неизвестны и предполагают дальнейшее исследование, чтобы установить потенциал и новые способы воздействия на механизмы местного воспаления в ПВЖТ.

## Литература/References

- Pirola L, Ferraz JC. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the pathophysiology of type 2 diabetes and obesity *World J Biol Chem.* 2017;8(2):120-8. doi:10.4331/wjbc.v8.i2.120.
- Ott AV, Chumakova GA. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2018;7(1):21-8. (In Russ.) Отт АВ, Чумакова ГА. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):21-8. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28.
- Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr.* 2012;10:22. doi:10.1186/1478-7954-10-22.
- Newton R, Priyadarshini B, Turka LA. Immunometabolism of regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2016;17:618-25. doi:10.1038/ni.3466.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:355-65. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x.
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
- Lim S, Meigs JB. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *Int J Cardiol.* 2013;169:166-76. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.077.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808. doi:10.1172/JCI19246.
- Xu HY, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821-30. doi:10.1172/JCI19451.
- Lumeng CN, DeYoung SM, Bodzin JL, et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes.* 2007;56:16-23.
- Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174:3496-513. doi:10.1111/bph.13705.
- Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovascular Research.* 2017;113:1009-23. doi:10.1093/cvr/cvx108.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):588-94. doi:10.1242/dmm.009662.
- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):359-404. doi:10.1152/physrev.00033.2011.
- Lumeng CN, DelProposto JB, Westcott DJ, Sattler AR. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes.* 2008;57:3239-46. doi:10.2337/db08-0872.
- Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:271-82. doi:10.1038/nri3831.
- Castoldi A, Naffah de Souza C, et al. The macrophage switch in obesity development. *Front Immunol.* 2015;6:637. doi:10.3389/fimmu.2015.00637.
- Okada M, Iwabuchi M, Ueki K, et al. Perspective of small-molecule adipor agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Diabetes Metab J.* 2015;39:363-72. doi:10.4093/dmj.2015.39.5.363.
- van Stijn CM, Kim J, Lusis AJ, et al. Macrophage polarization phenotype regulates adiponectin receptor expression and adiponectin anti-inflammatory response. *FASEB J.* 2015;29:636-49. doi:10.1096/fj.14-253831.
- Shimizu T, Yamakuchi M, Biswas KK, et al. HMGB1 is secreted by 3T3-L1 adipocyte through JNK signaling and the secretion is partially inhibited by adiponectin. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24:1913. doi:10.1002/oby.21549.
- Tian L, Luo N, Zhu X, et al. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. *Atherosclerosis.* 2012;221:66-75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014.
- Titos E, Rius B, González-Pérez A, et al. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol.* 2011;187:5408-18. doi:10.4049/jimmunol.1100225.

Новой научной областью терапевтического вмешательства на механизмы воспаления при дисфункции ЖТ является — нанотехнология, в которой используются различные наночастицы, с помощью которых можно осуществить доставку лекарственного вещества в нужную область [47]. Хотя неясно, могут ли подобные методы применяться конкретно в ЖТ не доказано, но безусловно, это направление является перспективным потенциальным инструментом для эффективного терапевтического вмешательства.

## Заключение

На протяжении многих лет стало очевидным, что сосудистая и метаболическая дисфункция жировой ткани протекает в широком диапазоне сосудистых патологий и тесно регулируется иммунной системой. Иммунные клетки проникают в жировую ткань и вызывают нарушение обмена веществ, способствуя возникновению порочного круга дисфункции в ткани. Инфильтрация жировой ткани клетками иммунной системы имеет решающее значение при развитии ожирения, это также является первичным признаком гипертонии и атеросклероза, делая иммуно-метаболические вмешательства ценным терапевтическим подходом в широком диапазоне сердечно-сосудистых патологий.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

23. Im DS. Functions of omega-3 fatty acids and FFA4 (GPR120) in macrophages. *Eur J Pharmacol.* 2016;785:36-43. doi:10.1016/j.ejphar.2015.03.094.
24. Mikolajczyk TP, Nosalski R, Szczepaniak P, et al. Role of chemokine RANTES in the regulation of perivascular inflammation, T-cell accumulation, and vascular dysfunction in hypertension. *FASEB J.* 2016;30:1987-99.
25. Marko L, Kvakan H, Park JK, et al. Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II induced cardiac damage. *Hypertension.* 2012;60:1430-36. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.199265.
26. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation.* 2007;115:1029-38. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.638379.
27. Li Y, Kanellakis P, Hosseini H, et al. A CD1d-dependent lipid antagonist to NKT cells ameliorates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice by reducing lesion necrosis and inflammation. *Cardiovasc Res.* 2016;109:305-17. doi:10.1093/cvr/cvv259.
28. Vieth JA, Das J, Ranaivoson FM, et al. Corrigendum: TCR $\alpha$ -TCR $\beta$  pairing controls recognition of CD1d and directs the development of adipose NKT cells. *Nat Immunol.* 2017;18:36-44. doi:10.1038/ni0817-951a.
29. Caillon A, Mian MO, Fraulob-Aquino JC, et al. Gamma delta T cells mediate angiotensin ii-induced hypertension and vascular injury. *Circulation.* 2017;135:2155-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027058.
30. Zapata-Gonzalez F, Auguet T, Aragonès G, et al. Interleukin-17A Gene Expression in Morbidly Obese Women. *Int J Mol Sci.* 2015;16:17469-81. doi:10.3390/ijms160817469.
31. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond).* 2009;33:151-56. doi:10.1038/ijo.2008.216.
32. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension.* 2016;68:123-32. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237.
33. Skiba DS, Nosalski R, Mikolajczyk TP, et al. Antiatherosclerotic effect of Ang- (1-7) non-peptide mimetic (AVE 0991) is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2016;174:4055-69. doi:10.1111/bph.13685.
34. McEver RP. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107:331-9. doi:10.1093/cvr/cvv154.
35. Galkina E, Kadl A, Sanders J, et al. Lymphocyte recruitment into the aortic wall before and during development of atherosclerosis is partially L-selectin dependent. *J Exp Med.* 2006;203:1273-82. doi:10.1084/jem.20052205.
36. Sakamoto S, Tsuruda T, Hatakeyama K, et al. Impact of age-dependent adventitia inflammation on structural alteration of abdominal aorta in hyperlipidemic mice. *PLoS One.* 2014;9(8):e105739. doi:10.1371/journal.pone.0105739.
37. Foks AC, Van Puijvelde GH, Wolbert J, Kroner MJ, Frodermann V, Van Der Heijden T, Van Santbrink PJ, Boon L, Bot I, Kuiper J. CD11b.Gr-1. myeloid-derived suppressor cells reduce atherosclerotic lesion development in LDLr deficient mice. *Cardiovasc Res.* 2016;111:252-61.
38. Spear R, Boytard L, Blervaque R, et al. Adventitial tertiary lymphoid organs as potential source of MicroRNA biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Int J Mol Sci.* 2015;16:11276-93. doi:10.3390/ijms160511276.
39. Clemen TM, Guedj K, Andreato F, et al. Control of the T follicular helper-germinal center B-cell axis by CD8(+) regulatory T cells limits atherosclerosis and tertiary lymphoid organ development. *Circulation.* 2015;131:560-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010988.
40. Folkesson M, Vorkapic E, Gulbins E, et al. Inflammatory cells, ceramides, and expression of proteases in perivascular adipose tissue adjacent to human abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2016;65:4:1171-9. doi:10.1016/j.jvs.2015.12.056.
41. Libby P, Ridker PM, Hansson GK Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-25. doi:10.1038/nature10146.
42. Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:199-211 doi:10.1038/nrcardio.2015.5.
43. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:540-43. doi:10.1093/eurheartj/ehz398.
44. Rajsheker S, Manka D, Blomkalns AL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(2):191-6. doi:10.1016/j.coph.2009.11.005.
45. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Dose-dependent effects of atorvastatin on myocardial infarction. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jun 29;9:3361-8. doi:10.2147/DDDT.S86344.
46. Abe H, Onnishi J, Narusaka M, et al. Arabidopsis-thrips system for analysis of plant response to insect feeding. *Plant Signal Behav.* 2008;3(7):446-7.
47. Psarros C, Lee R, Margaritis M, Antoniadis C. Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis. *Nanomedicine.* 2012;8(1):59-68. doi:10.1016/j.nano.2012.05.006.