

Взаимосвязь эпикардиального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда

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

При эпикардиальном ожирении (ЭО) может развиваться липотоксическое поражение миокарда с его фиброзом и последующим формированием сердечной недостаточности. Возможность ранней диагностики липотоксического фиброза миокарда изучена недостаточно.

Цель. Изучить взаимосвязь ЭО с уровнем маркеров фиброза миокарда.

Материал и методы. В исследование было включено 80 мужчин в возрасте 54,3±8,2 года с ожирением I-III степени. Всем пациентам определялся уровень метаболических факторов, провоспалительных цитокинов, адипокинов (адипонектина, лептина), растворимого рецептора к лептину и свободных жирных кислот; наличие ЭО определялось по эхокардиографии при толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) ≥7 мм. Критериями исключения из исследования стали ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, наличие диастолической дисфункции левого желудочка по данным эхокардиографии.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы: группа I с ЭО (n=49) и группа II без ЭО (n=31). В группе I было выявлено статистически значимое повышение уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка, фактора некроза опухолей-α (ФНО-α), лептина, снижение уровня адипонектина, а также повышение уровня всех изучаемых маркеров фиброза миокарда. Кроме того, в группе с ЭО выявлена положительная взаимосвязь тЭЖТ с уровнем ФНО-α (r=0,29; p=0,041), ИЛ-6 (r=0,28; p=0,049), лептином (r=0,41; p=0,004) и отрицательная взаимосвязь с уровнем адипонектина (r=-0,29; p=0,042). Выявлено значимое влияние степени ЭО на повышение уровня маркеров фиброза миокарда (тЭЖТ) с уровнями матричной металлопротеиназы-3 (r=0,28, p=0,049), коллагена (r=0,33, p=0,019), трансформирующего фактора роста-β (r=0,29, p=0,045).

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что повышенные уровни профибротических факторов у больных с ЭО могут быть признаками наличия доклинического, а значит более раннего липотоксического фиброза миокарда, не выявленного при эхокардиографическом исследовании в виде диастолической дисфункции.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(4):13–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-13-19>

Ключевые слова: ожирение, цитокины, адипокины, маркеры фиброза миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ²ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.* — к.м.н., врач кардиолог кардиологического отделения № 2, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Чумакова Г. А. — профессор кафедры терапии и общей врачебной практики; д.м.н., профессор, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Шевляков И. В. — врач отделения рентгенологических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-0132-7884.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gritsenko.olesia@mail.ru

ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, ЛР — лептинорезистентность, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РРЛ — растворимый рецептор к лептину, СЖК — свободные жирные кислоты, СЛИ — свободный лептиновый индекс, СРБ-С — реактивный белок, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФНО-α — фактор некроза опухолей-α, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография, P1CP — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

Рукопись получена 15.03.2019

Рецензия получена 02.04.2019

Принята к публикации 09.04.2019



The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers

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

Lipotoxic myocardial damage with its fibrosis and subsequent formation of heart failure may develop due to epicardial obesity (EO). The possibility of early diagnosis of lipotoxic cardiac fibrosis is not well understood.

Aim. To study the relationship of EO with the level of myocardial fibrosis markers.

Material and methods. The study included 80 men aged 54,3±8,2 with grades I-III obesity. The level of metabolic factors, pro-inflammatory cytokines, adipokines (adiponectin, leptin), soluble leptin receptor and free fatty acids was determined for all patients; the presence of EO was determined by echocardiography with epicardial fat thickness (EFT) ≥7 mm. Coronary artery disease, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, the presence of left ventricular diastolic dysfunction were the exclusion criteria of the study.

Results. The patients were divided into 2 groups: group I with EO (n=49) and group II without EO (n=31). Group I showed a statistically significant increase in the levels of interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein, tumor necrosis factor-α (TNF-α), leptin, a decrease in adiponectin, as well as an increase in all studied myocardial fibrosis markers. In addition, in the group with EO, a positive relationship between the EFT and TNF-α (r=0,29; p=0,041), IL-6 (r=0,28; p=0,049), leptin (r=0,41; p=0,004) and a negative relationship with the level of adiponectin (r=-0,29; p=0,042). We determine a significant effect of the degree of EO on the increase in the level of cardiac fibrosis markers (r=0,28, p=0,049), collagen (r=0,33, p=0,019), transforming growth factor-β (r=0,29, p=0,045).

Conclusion. The results suggest that elevated levels of profibrotic factors in patients with EO may be signs of the presence of preclinical, and therefore, earlier lipotoxic myocardial fibrosis, which was not detected during echocardiographic research in the form of diastolic dysfunction.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(4):13–19

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-13-19>

Key words: obesity, cytokines, adipokines, cardiac fibrosis markers.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ³Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Gritsenko O. V. ORCID: 0000-0001-5937-4128, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Shevlyakov I. V. ORCID: 0000-0003-0132-7884.

Received: 15.03.2019 Revision Received: 02.04.2019 Accepted: 09.04.2019

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, ведущее к развитию многочисленных осложнений, которые нередко требуют междисциплинарного подхода [1]. Особое внимание привлекает взаимосвязь развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ожирения [2]. Одним из механизмов развития ХСН при ожирении являются метаболические нарушения в миокарде, возникающие при висцеральном ожирении. Увеличенное количество жировой ткани в эктопических локальных жировых депо, к которым относятся и эпикардальная жировая ткань, становится источником избыточного количества свободных жирных кислот (СЖК), провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) и других) и ряда адипокинов (лептина, резистина, висфатина, галектина и оментина) со снижением синтеза адипонектина, что может запускать сложные патофизиологические механизмы развития фиброза миокарда [3-5]. Кроме того, при ожирении развивается лептинорезистентность (ЛР), приводящая к развитию сердечно-сосудистых осложнений. В основе ЛР лежит нарушение чувствительности рецепторов к лептину в гипоталамусе или уменьшение количества рецепторов к лептину [6]. Развитие фиброза миокарда при эпикардальном ожирении (ЭО) характеризуется развитием диастолической дисфункции, а затем ХСН с сохраненной фракцией выброса. В реальной клинической практике диастолическая дисфункция обычно выявляется по эхокардиографии (ЭхоКГ) достаточно поздно, уже при выраженном фиброзе миокарда. Поэтому необходим поиск других маркеров, позволяющих выявить фиброз миокарда на более ранних стадиях.

Цель исследования: изучить взаимосвязь ЭО с уровнем маркеров фиброза миокарда.

Материал и методы

В период с 2016 по 2018гг на базе Алтайского краевого кардиологического диспансера были включены в исследование 80 мужчин в возрасте $54,3 \pm 8,2$ с ожирением I-III степени, индекс массы тела (ИМТ) $33,7 \pm 3,3$ кг/м². Всем пациентам, включенным в исследование, с целью исключения коронарного атеросклероза по показаниям проводилась либо коронароангиография (КАГ), либо мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий. Критериями исключения из исследования были артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа как возможные причины развития фиброза миокарда, наличие диастолической дисфункции по данным трансторакальной ЭхоКГ.

Всем пациентам проводилось определение следующих лабораторных показателей: уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, интерлей-

кин-10 (ИЛ-10), СРБ), уровни маркеров фиброза миокарда (матричная металлопротеиназа-3 (ММП-3), коллаген, трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGFA), тромбоцитарный фактор роста (PICP)), уровни адипокинов (адипонектин, лептин), растворимый рецептор к лептину (РЛЛ) с использованием иммуноферментного анализа.

При включении в исследование проводились антропометрические измерения (рост и вес пациента), рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м²), при ИМТ более или равно 30 кг/м² диагностировалось общее ожирение (ВНОК, 2009). ЭО оценивалось с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 (GE, США) с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Линейную толщину эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) измеряли в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка за свободной стенкой правого желудочка в конце систолы по линии максимально перпендикулярной фиброзу кольца аортального клапана, которое использовалось как анатомический ориентир [7].

МСКТ коронарных артерий проводилась с использованием мультиспирального рентгеновского компьютерного томографа фирмы Toshiba (Япония), 64-срезового томографа с обработкой данных на рабочей станции VITREA и КАГ Integris 3000 фирмы Philips (Голландия).

В зависимости от наличия ЭО было выделено 2 группы пациентов: группа I — с ЭО, группа II — без ЭО. ЭО считалось увеличение тЭЖТ ≥ 7 мм, которое в клинических исследованиях показало взаимосвязь с риском развития инсулинорезистентности, дислипидемии и другими метаболическими нарушениями [8]. Среднее значение тЭЖТ в группе I составило $8,39$ ($7,0$; $9,0$) мм, в группе II $4,74$ ($4,0$; $6,0$) мм ($p < 0,001$). Выделенные группы не отличались по возрасту, полу, уровню систолического и диастолического давления, окружности и талии и окружности бедер, ИМТ. С целью выявления ЛР в выделенных группах определялся свободный лептиновый индекс (СЛИ), рассчитываемый как отношение сывороточного лептина к РЛЛ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Мед) и верхняя и нижняя квартили (ВКв; НКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистическое описание связи между различными параметрами осуществлялось вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости было принято $p < 0,05$.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей провоспалительных цитокинов в группах I и II

Параметры	Группы	Группа I (n=49)	Группа II (n=31)	p
ФНО- α , пг/мл, Med (ВКв; НКв)		2,12 (2,79; 1,27)	1,23 (1,36; 1,11)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл, Med (ВКв; НКв)		2,91 (3,36; 2,13)	1,59 (1,87; 1,36)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл, M \pm SD		8,47 \pm 0,71	8,14 \pm 0,40	0,72
СРБ, г/мл, Med (ВКв; НКв)		8,32 (10,86; 5,50)	4,15 (5,87; 2,41)	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, СРБ-С — реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α .

Таблица 2

Сравнительная характеристика нейрогуморальных факторов в группах I и II

Параметры	Группы	Группа I (n=49)	Группа II (n=31)	p
РРЛ, нг/мл, Med (ВКв; НКв)		14,58 (16,30; 11,45)	21,23 (30,63; 11,52)	0,002
Лептин, нг/мл, Med (ВКв; НКв)		54,77 (74,10; 34,87)	27,76 (32,58; 19,45)	<0,001
СЛИ, усл. ед., M \pm SD		3,49 \pm 0,35	2,08 \pm 0,23	0,004
Адипонектин, мг/мл, Med (ВКв; НКв)		6,07 (8,42; 4,56)	11,56 (12,35; 9,87)	p<0,001
СЖК, ммоль/л, Med (ВКв; НКв)		0,74 (0,5; 0,89)	0,34 (0,29; 0,41)	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: РРЛ — растворимый рецептор к лептину, СЖК — свободные жирные кислоты, СЛИ — свободный лептиновый индекс.

Результаты и обсуждение

Нами были изучены особенности изменения уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с ЭО и выявлено, что уровень ИЛ-6, СРБ, ФНО- α были выше в группе I, чем в группе II, уровень ИЛ-10 был одинаков в обеих группах (табл. 1).

Была изучена нейрогуморальная активность эпикардиального жира. Выявлено, что в группе I уровень адипонектина статистически значимо ниже, чем в группе II, тогда как уровень лептина был выше в группе I. Нами были определены показатели ЛР в группах I и II. Выявлено, СЛИ выше в группе I, а уровень растворимых рецепторов к лептину выше в группе II. Кроме того, было выявлено повышение уровня СЖК в группе с ЭО в сравнении с группой без ЭО (табл. 2).

В результате проведенного анализа была выявлена значимая взаимосвязь между СЛИ и тЭЖТ (показателем ЭО) в группе I ($r=0,32$, $p=0,03$), тогда как в группе II такой взаимосвязи выявлено не было ($r=0,30$, $p=0,08$) (рис. 1).

Для изучения взаимосвязи между метаболическими факторами риска и тЭЖТ, как маркера степени ЭО, был проведен корреляционный анализ. В группе I выявлена положительная взаимосвязь тЭЖТ с уровнем ФНО- α ($r=0,29$; $p=0,041$), ИЛ-6 ($r=0,28$; $p=0,049$), лептина ($r=0,41$; $p=0,004$), СЖК ($r=0,29$, $p=0,04$) и отрицательная взаимосвязь с уровнем адипонектина ($r=-0,29$; $p=0,042$), (рис. 2).

У пациентов обеих групп проведена оценка уровня маркеров фиброза миокарда: ММП-3, коллаген, TGF- β , VEGFA и PICP. Выявлено, что уровень всех

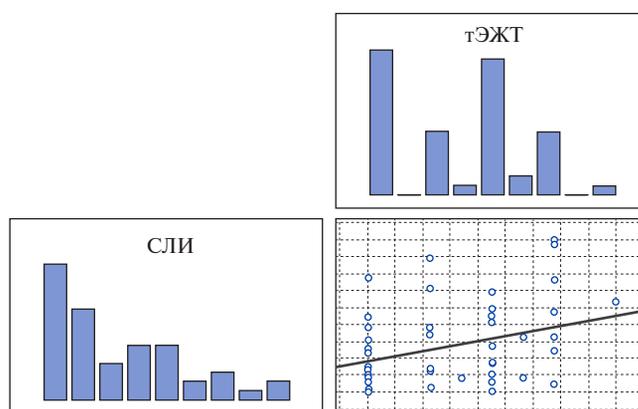


Рис. 1. Взаимосвязь тЭЖТ с СЛИ (корреляционный анализ по Спирмену). Сокращения: СЛИ — свободный лептиновый индекс, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

маркеров фиброза миокарда был статистически значимо выше в группе с ЭО, чем во второй группе (табл. 3).

Нами были изучены взаимосвязи ЭО и уровня маркеров фиброза миокарда. С этой целью проведен корреляционный анализ. Выявлена статистически значимая связь тЭЖТ с уровнем ММП-3 ($r=0,28$, $p=0,049$), коллагена ($r=0,33$, $p=0,019$), TGF- β ($r=0,29$, $p=0,045$) (рис. 3). Взаимосвязи между тЭЖТ и VEGF, PICP не выявлено. В группе II подобных взаимосвязей выявлено не было.

Также нами была изучена степень влияния ЛР на уровень маркеров фиброза миокарда, в группе I выявлена положительная взаимосвязь между уровнем

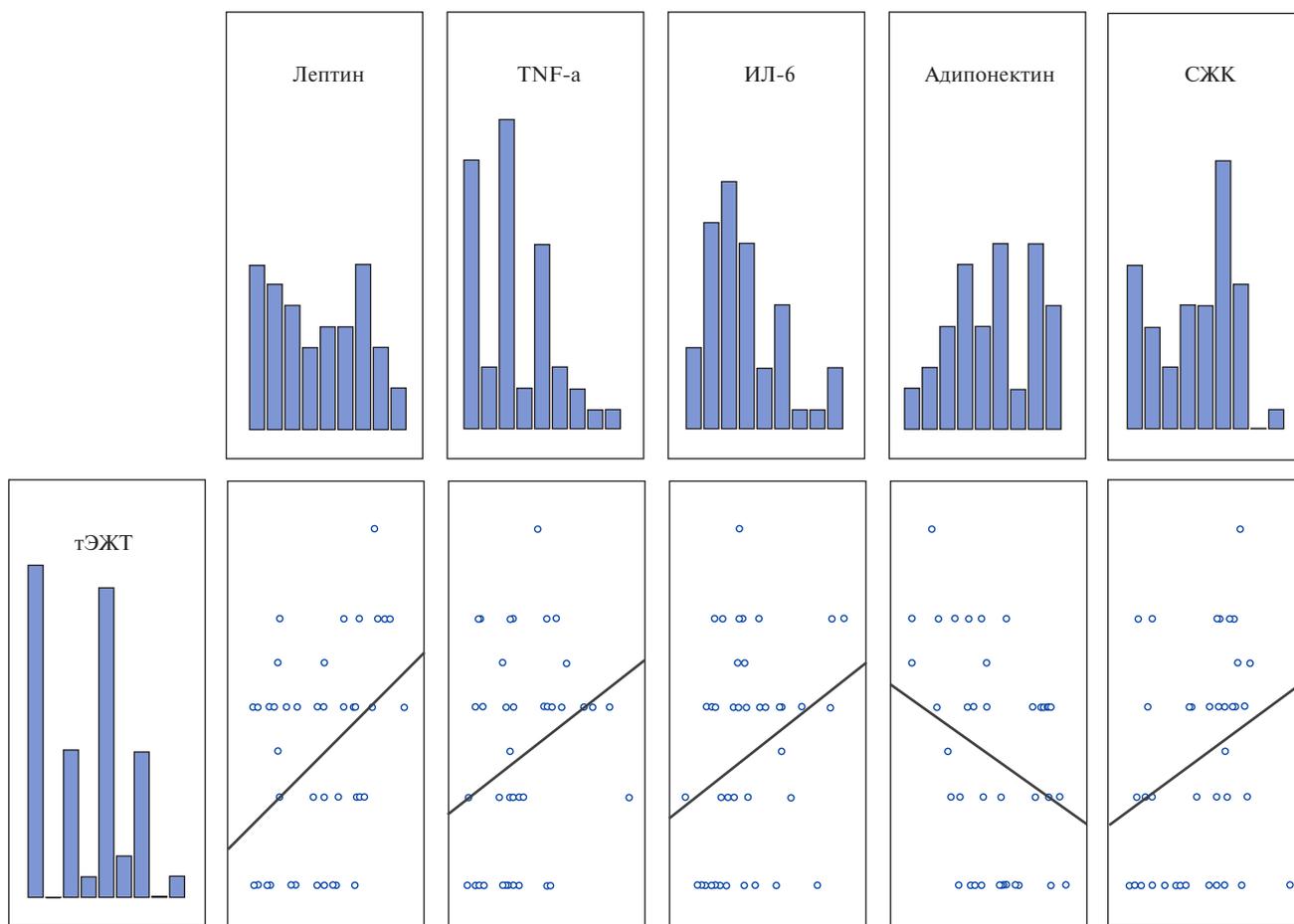


Рис. 2. Взаимосвязь тЭЖТ с метаболическими факторами риска (корреляционный анализ по Спирмену).

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, СЖК — свободные жирные кислоты, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α.

Таблица 3

Сравнительная характеристика маркеров фиброза миокарда в группах I и II

Параметры	Группы	Группа I (n=49)	Группа II (n=31)	p
ММП-3, нг/мл, M±SD		20,95±1,29	11,16±0,42	<0,001
Коллаген, пг/мл, Med (Bкв; Hкв)		38666,32 (45637,52; 34346,74)	25761,30 (19874,54; 29299,88)	<0,001
TGF-β, нг/мл, Med (Bкв; Hкв)		50,55 (57,84; 40,41)	33,30 (38,42; 28,76)	<0,001
VEGFA, пг/мл, M±SD		78,25±2,72	65,36±2,06	0,002
PCIP, пг/мл, M±SD		744,33±20,52	628,07±18,02	<0,001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, PCIP — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулэндотелиальный фактор роста.

СЛИ и VEGFA ($r=0,31$, $p=0,04$) (рис. 4, табл. 4). В группе II взаимосвязей между СЛИ и маркерами фиброза миокарда выявлено не было.

С целью оценки влияния адипокинов на уровень маркеров фиброза миокарда был проведен корреляционный анализ. Выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем адипонектина и PCIP и положительная взаимосвязь между уровнем лептина и ММП-3 (табл. 4).

В группе I взаимосвязи основных и дополнительных метаболических факторов и маркеров фиброза миокарда с возрастом, ИМТ, уровнем артериального давления, уровнем глюкозы не выявлено. Отсутствие взаимосвязи с уровнем артериального давления и глюкозы, вероятно, связано с тем, что из исследования исключались пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. В группе II

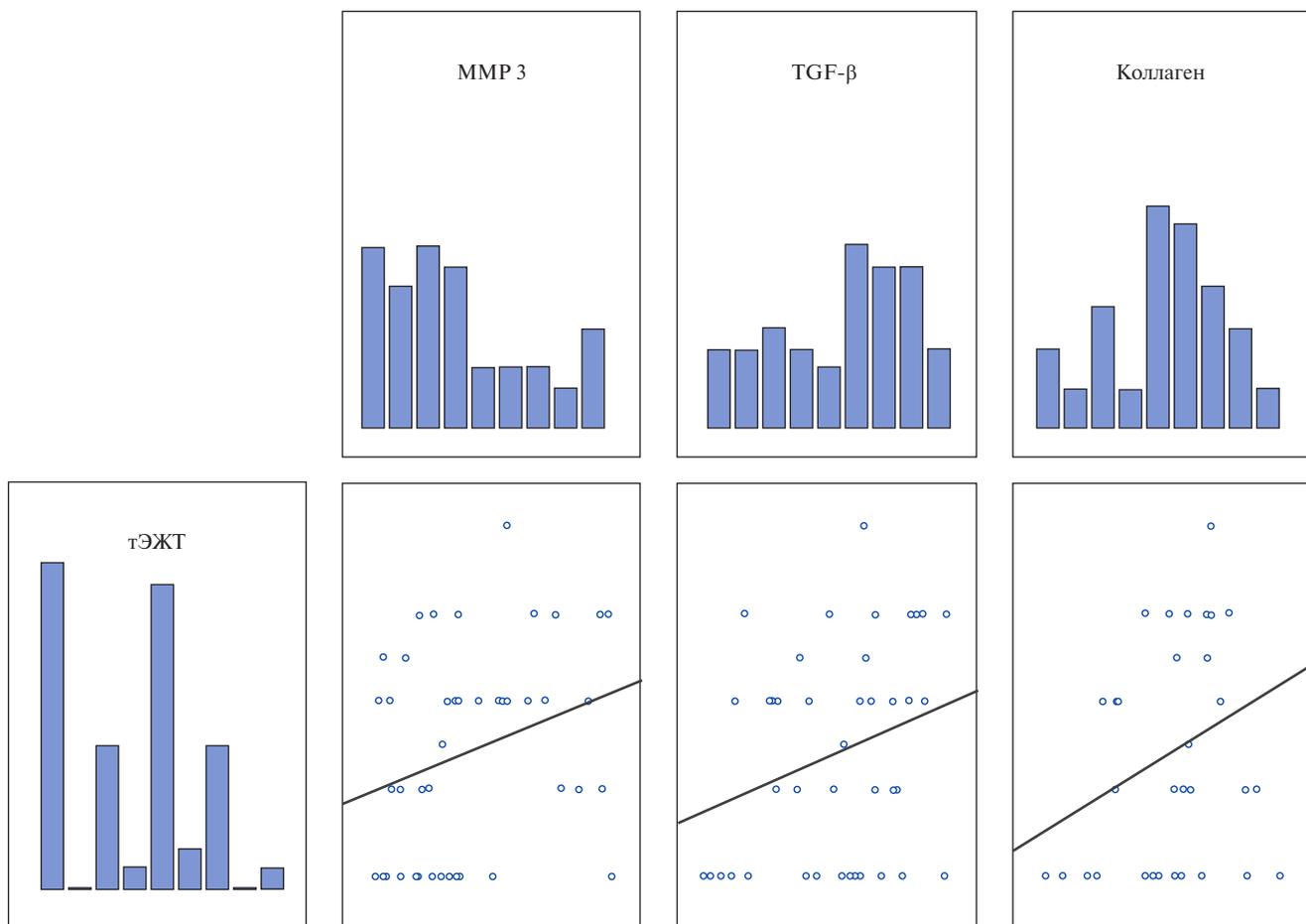


Рис. 3. Взаимосвязь тЭЖТ с маркерами фиброза миокарда (корреляционный анализ по Спирмену).

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 4

Взаимосвязь уровня адипокинов с уровнем маркером фиброза миокарда

Адипокины	Маркеры фиброза	ММП-3, нг/мл	Коллаген, пг/мл	TGF-β, нг/мл	VEGFA, пг/мл	PICP, пг/мл
Адипонектин, мг/мл		r=-0,59 p=0,69	r=-0,15 p=0,30	r=-0,07 p=0,62	r=-0,25 p=0,09	r=-0,31 p=0,03
Лептин, нг/мл		r=0,28 p=0,049	r=0,13 p=0,38	r=0,14 p=0,32	r=0,19 p=0,19	r=0,23 p=0,12
СЛИ, усл. ед.		r=0,29 p=0,16	r=0,14 p=0,35	r=0,05 p=0,71	r=0,31 p=0,04	r=0,21 p=0,14

Примечание: p — достигнутый уровень значимости, r — коэффициент корреляции.

Сокращения: ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, СЛИ — свободный лептиновый индекс, PICP — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

не было выявлено корреляционных связей с ИМТ, основными и дополнительными метаболическими факторами риска, маркерами фиброза миокарда. Это объясняется тем, что ИМТ отражает степень общего ожирения, при котором значительная часть жировой ткани представлена инертным подкожным жиром, в котором не вырабатываются провоспалительные нейрогуморальные факторы, в отличие от висцераль-

ной нейрогуморально активной жировой ткани. Возможно, поэтому в ряде исследований ожирение по ИМТ не ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска. А висцеральная жировая ткань, в том числе ЭЖТ — это источник провоспалительных цитокинов, таких как, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-10 СРБ и других [9]. Провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-1, СРБ запускают синтез ММП [10] и приводят

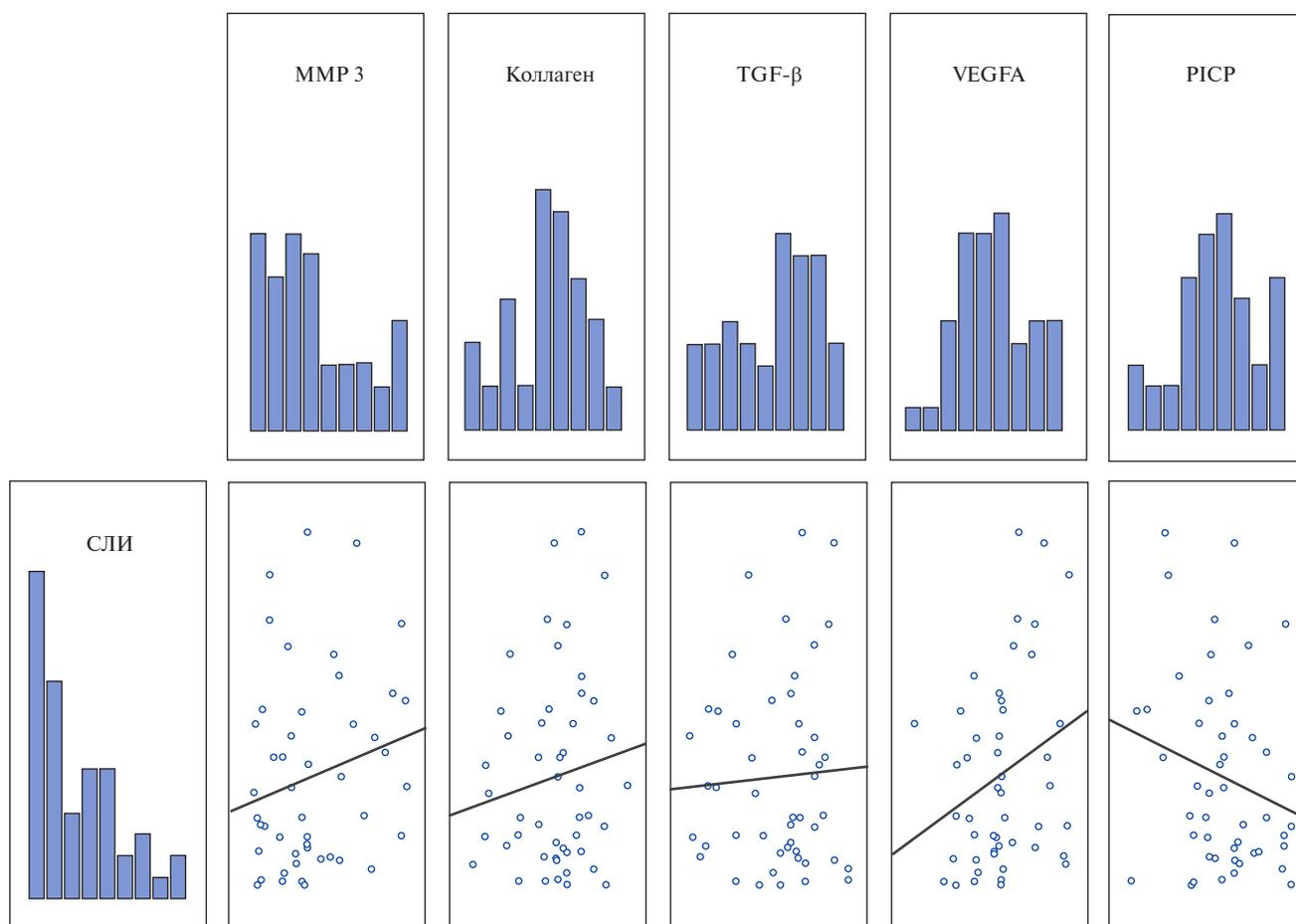


Рис. 4. Взаимосвязь СЛИ с уровнем маркеров фиброза миокарда (корреляционный анализ по Спирмену).

Сокращения: СЛИ — свободный лептиновый индекс, ММП-3 — матричная металлопротеиназа-3, PICP — тромбоцитарный фактор роста, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGFA — васкулоэндотелиальный фактор роста.

к повышению уровня других маркеров фиброза миокарда [11, 12], которые активируют миокардиальные фибробласты.

Заключение

Ранее было доказано, что дизадипоцитоз может приводить к развитию фиброза миокарда и нарушению диастолической функции сердца, которая происходит за счет его скованности жировым “панцирем”, гипертрофии и фиброза миокарда [13]. В проведенном нами исследовании была показана взаимосвязь тЭЖТ с уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6), адипокинов (лептин и адипонектин) и маркеров фиброза миокарда (ММП-3, TGF-β и коллагеном). Также нами пока-

зано, что у пациентов с ЭО развивается ЛР, которая взаимосвязана с маркером фиброза VEGFA.

Известно, что ЭО ассоциируется с нарушенной диастолической функцией левого желудочка [13, 14]. Наши данные позволяют предположить, что повышенные уровни профибротических факторов у больных с увеличением тЭЖТ ≥ 7 мм могут быть маркерами наличия доклинических, а значит более ранних признаков липотоксического фиброза миокарда, не выявленного при эхокардиографическом исследовании в виде диастолической дисфункции.

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

Литература/References

1. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, et al. Inflammation and obesity (lipoinflammation). *Nutr Hosp.* 2015;31(6):2352-8. doi:10.3305/nh.2015.31.6.8829.
2. Murtazaliev PM, Karelkina EV, Shishkova AA, et al. Pilot project "Improvement of medical care for patients with chronic heart failure": results of the first stage. *Russ J Cardiol.* 2018;23(12):44-50 (In Russ.) Муртазалиева П.М., Карелкина Е.В., Шишкова А.А., и др. Пилотный проект Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью: результаты I этапа. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(12):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-44-51.
3. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360-72. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.509.
4. Ouchi N, Parker JL, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
5. Wu D, Li L, Wu LL. Research Progress of Adipokines in Cardiac Fibrosis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 2015;46(6):401-7.
6. Donoso MA, Muñoz-Calvo MT, Barrios V, et al. Increased leptin/adiponectin ratio and free leptin index are markers of insulin resistance in obese girls during pubertal development. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(5):363-70. doi:10.1159/000356046.
7. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE* 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
8. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Ott AV, et al. Epicardial obesity and a range of metabolic risk factors relation with the prevalence index of coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(2):35-40. (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В., и др. Взаимосвязь эпикардального ожирения и ряда метаболических факторов риска с индексом распространенности коронарного атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(2):35-40. doi:10.15829/1728-8800-2015-2-35-40.
9. Xu Y, Cheng X, Hong K, et al. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a metaanalysis. *Coron Artery Dis.* 2012;23:227-33. doi:10.1097/MCA.0b013e328351ab2c.
10. Drapkina OM, Emelyanov IM. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2013;19(6):487-94. (In Russ.) Дракпина О.М., Емельянов А.В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия.* 2013;19 (6):491-4. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-6-487-494.
11. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7):797. doi:10.3390/ijms17070797.
12. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. Cmr quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC. Cardiovascular imaging.* 2013; 6:944-54. doi:10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
13. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Clinical significance of visceral obesity. Moscow: GEOTAR-Media 2016. p 155 (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. p 155. ISBN 978-5-9704-3988-3.
14. Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, Trubina EV. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(5):81-6. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Трубина Е.В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(5):81-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.