

Ассоциации экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца

Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бородкина Д. А., Синицкий М. Ю., Бычкова Е. Е., Паличева Е. И.

Цель. Определение экспрессии адипонектина, лептина и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в подкожной, эпикардальной и периваскулярной жировой ткани в зависимости от наличия факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование. Образцы жировой ткани получали при операции, определяли уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) изучаемых адипоцитокинов при наличии/отсутствии основных ФР ССЗ.

Результаты. Выявлены различия экспрессии генов изучаемых адипоцитокинов в разных гендерных и возрастных группах пациентов в зависимости от тканевой принадлежности адипоцитов. Экспрессия адипонектина в эпикардальной (ЭЖТ) и периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), лептина в ПВЖТ была менее выраженной у мужчин. Однако уровень мРНК ИЛ-6 в подкожной жировой ткани (ПЖТ) мужчин трехкратно превышал аналогичный показатель женщин, а в ПВЖТ был ниже. Максимальная экспрессия лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ выявлена у лиц 50-59 лет. Наличие дислипидемии ассоциировано со снижением экспрессии адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ и ИЛ-6 в ПВЖТ. При артериальной гипертензии (АГ) наблюдался низкий уровень мРНК адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ на фоне высоких — лептина в ЭЖТ и ИЛ-6 в ПЖТ и ЭЖТ. При АГ >20 лет отмечалось снижение экспрессии адипонектина и увеличение лептина во всех типах ЖТ. У курящих обнаружено повышение экспрессии адипонектина в ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ и лептина в ПЖТ, ЭЖТ.

Заключение. Выявлены ассоциации традиционных ФР ССЗ с нарушением баланса адипоцитокинов локальных жировых депо у пациентов с ИБС. Обнаруженный дисбаланс проявляется снижением экспрессии кардиопротективного адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ, повышением лептина и ИЛ-6, что является неблагоприятным признаком. Наличие у пациентов таких ФР, как мужской пол, возраст 50-59 лет, дислипидемия и АГ, может усиливать атерогенез и способствовать дальнейшему прогрессированию ИБС.

Ключевые слова: экспрессия, адипонектин, лептин, ИЛ-6, факторы риска.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири" № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Белик Е. В.* — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Бородкина Д. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6221-3509, Синицкий М. Ю. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4824-2418, Бычкова Е. Е. — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Паличева Е. И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5642-7746.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sionina.ev@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, AdipoR — рецептор адипонектина, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена, TGF- β — трансформирующий фактор роста.

Рукопись получена 28.01.2021

Рецензия получена 23.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бородкина Д. А., Синицкий М. Ю., Бычкова Е. Е., Паличева Е. И. Ассоциации экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4318. doi:10.15829/1560-4071-2021-4318

Associations of adipocytokine expression and cardiovascular risk factors in stable coronary artery disease

Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Borodkina D. A., Sinitzky M. Yu., Bychkova E. E., Palicheva E. I.

Aim. To determine the expression of adiponectin, leptin and I interleukin-6 (IL-6) in subcutaneous, epicardial and perivascular adipose tissue, depending on the presence of cardiovascular risk factors.

Material and methods. The study included 90 patients with stable coronary artery disease (CAD) who underwent coronary artery bypass grafting. Samples of adipose tissue were obtained during surgery. The levels of matrix ribonucleic acid (mRNA) of the studied adipocytokines were determined in the presence/absence of the main cardiovascular risk factors.

Results. Differences in the expression of genes of the studied adipocytokines in different sex and age groups of patients were revealed, depending on the

tissue belonging of adipocytes. Expression of adiponectin in the epicardial and perivascular adipose tissue (EAT and PVAT, respectively), as well as of leptin in the PVAT was less pronounced in men. However, the level of IL-6 mRNA in the subcutaneous adipose tissue (SAT) of men was three times higher than in women, and in the PVAT it was lower. The maximum expression of leptin and IL-6 in the EAT and PVAT was found in persons aged 50-59 years. The presence of dyslipidemia is associated with a decrease in the expression of adiponectin in the EAT, PVAT, and IL-6 in the PVAT. In patients with hypertension (HTN), there was a low level of adiponectin mRNA in the EAT against the background of high leptin levels in the EAT and IL-6 in SAT and EAT. In hypertension with a duration of more than 20 years,

there was a decrease in adiponectin expression and an increase in leptin in all types of AT. In smokers, an increase in the expression of adiponectin in the SAT, EAT, PVAT and leptin in the SAT, EAT was found.

Conclusion. Associations of traditional cardiovascular risk factors with imbalance of adipocytokines of local fat depots in patients with CAD were revealed. The detected imbalance is manifested by a decrease in the expression of cardioprotective adiponectin in the EAT, PVAT, an increase in leptin and IL-6, which is an unfavorable sign. The presence of such risk factors as male sex, age of 50-59 years, dyslipidemia and hypertension in patients can enhance atherogenesis and contribute to the further progression of CAD.

Keywords: expression, adiponectin, leptin, IL-6, risk factors.

Relationships and Activities. The study was carried out within the research theme "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in the large industrial region of Siberia" (registration № АААА-А16-116011910161-2 dated January 19, 2016).

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений во всем мире неуклонно растет, причем Российская Федерация лидирует по данному показателю среди развитых европейских стран [1]. Считается, что одной из первостепенных причин столь неутешительных данных может являться запоздалая диагностика и коррекция факторов риска (ФР) ССЗ, от распространенности которых зависит 60-75% сердечно-сосудистой смертности [2]. Среди >250 известных на сегодняшний день ФР ССЗ выделяют как немодифицируемые (пол, возраст старше 45 лет у мужчин и старше 55 лет у женщин, генетические факторы, наследственность — раннее начало ССЗ у ближайших родственников или внезапная смерть у мужчин <55 лет, у женщин <65 лет), так и модифицируемые (образ жизни или поведенческие факторы, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2 типа). Наиболее значимыми из модифицируемых считаются АГ, гиперхолестеринемия, курение и ожирение.

Немаловажное значение при изучении причин развития и прогрессирования атеросклероза уделяется экспрессии адипоцитокинов в локальных жировых депо, поскольку эпикардиальная (ЭЖТ) и периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), соответственно, расположенные в непосредственной близости к миокарду и коронарным артериям (КА), рассматриваются в качестве активного эндокринного органа. Синтезированные и продуцируемые адипоцитокины обладают потенциальной патофизиологической ролью в атерогенезе. Так, в ЭЖТ показано повышение уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) провоспалительных адипоцитокинов относительно подкожной жировой ткани (ПЖТ) у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, снижение экспрессии адипонектина при тяжелой формой ишемической болезни сердца (ИБС) [3], а также корреляции толщины ЭЖТ с метаболическими ФР и развитием бляшек КА [4].

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Belik E. V.* ORCID: 0000-0003-3996-3325, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Borodkina D. A. ORCID: 0000-0002-6221-3509, Sinitsky M. Yu. ORCID: 0000-0002-4824-2418, Bychkova E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Palicheva E. I. ORCID: 0000-0002-5642-7746.

*Corresponding author: sionina.ev@mail.ru

Received: 28.01.2021 **Revision Received:** 23.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Borodkina D. A., Sinitsky M. Yu., Bychkova E. E., Palicheva E. I. Associations of adipocytokine expression and cardiovascular risk factors in stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4318. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4318

В контексте ССЗ особое внимание уделяется адипонектину, обладающему антиатерогенными, кардиопротективными, противовоспалительными и противодиабетическими эффектами. Ранее было показано, что гипoadипонектинемия ассоциирована с развитием АГ, ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 типа и инфаркта миокарда (ИМ) [5]. Лептин, кроме регуляции энергетического гомеостаза, контролирует секрецию хемокинов и цитокинов, стимулируя секрецию интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α и ИЛ-1, активирует синтез трансформирующего фактора роста (TGF- β) эндотелиальными клетками, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), Р-селектина тромбоцитами, способствуя их агрегации *in vitro*, что потенцирует атеротромбоз [6]. Влияние ИЛ-6 не столь неоднозначно, поскольку он может оказывать как протективные (антиапоптотический), так и негативные (индукция гипертрофии) эффекты.

Предполагается, что более подробное рассмотрение патогенеза ССЗ с позиции выявления и контроля модифицируемых ФР может служить основой для уменьшения процента смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых причин. Поэтому необходим поиск новых параметров в дополнение к традиционным ФР, обладающих высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, но не на индивидуальном. Выявлены провоспалительные и другие маркеры, потенциально связанные с атерогенезом, экспрессируемые и продуцируемые жировой тканью (ЖТ) [7]. При этом данные о взаимосвязи экспрессии адипоцитокинов в жировых депо различной локализации и возраста, пола и других параметров немногочисленны и противоречивы. В связи с чем выявление факторов, потенциально оказывающих влияние на течение и прогноз ИБС, продолжает оставаться актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения патогенетических взаимосвязей адипоцитокинов и ФР ССЗ, что существенно улучшит стратификацию риска для пациентов.

Таблица 1
Клинико-anamnestическая характеристика
обследованных лиц

Показатели	Пациенты с ИБС (n=90)
Мужчины, n (%)	65 (72,2)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	29,5 (25,4;31,8)
Избыточная масса тела, n (%)	33 (36,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	77 (85,6)
Дислипидемия, n (%)	30 (33,3)
Курение, n (%)	60 (66,7)
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%)	55 (61,1)
Клиническая картина стенокардии до развития ИМ, n (%)	75 (83,3)
ИМ в анамнезе, n (%)	58 (64,4)
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	9 (10,0)
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	15 (16,7)
Нет стенокардии, n (%)	3 (3,3)
Стенокардия I ФК, n (%)	0
Стенокардия II ФК, n (%)	38 (42,2)
Стенокардия III ФК, n (%)	49 (54,4)
ХСН I ФК, n (%)	0
ХСН II ФК, n (%)	60 (66,7)
ХСН III ФК, n (%)	30 (33,3)
ХСН IV ФК, n (%)	0
1-сосудистое поражение КА, n (%)	7 (7,8)
2-сосудистое поражение КА, n (%)	5 (5,6)
Многососудистое поражение КА, n (%)	78 (86,7)
Фракция выброса, %	51 (45,0;57,0)
Скорость клубочковой фильтрации по Кокрофту-Гаулту, Me (Q25; Q75)	103 (83,0;125,0)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Цель исследования: определение экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 в ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ в зависимости от наличия ФР ССЗ.

Материал и методы

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом. Пациенты набирались в соответствии с критериями включения и исключения в 2017–2020гг в соответствии с руководящими принципами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы медицинских исследований с участием человека) с учетом изменений в 2000г, а также “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава России (266/19.06.2003). В исследование не включались лица старше 75 лет, а также со следующими клиническими состояниями: ИМ, СД 1 и 2 типов, анемия,

аутоиммунные заболевания, печеночная и почечная недостаточность, инфекционно-воспалительные и онкологические заболевания. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие до участия. Среди 90 пациентов в возрасте 64,5 (57,0;68,5) лет с ИБС было 65 мужчины и 25 женщин.

Определение наличия ФР ССЗ. У обследованных пациентов была зарегистрирована АГ, определяемая как систолическое артериальное давление (АД) >140 мм рт.ст., диастолическое АД >90 мм рт.ст. Дислипидемию определяли как ранее зафиксированное в течение как минимум 1 года повышение общего холестерина в сыворотке >200 мг/дл, триглицеридов >200 мг/дл или холестерин липопротеинов низкой плотности >150 мг/дл, или применение гиполипидемических средств. Текущий статус курения был определен как курение по крайней мере 1 сигареты в день в прошлом году.

Лечение пациентов на госпитальном этапе проводилось с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов 2015г. При отсутствии противопоказаний применялась стандартная медикаментозная терапия, включающая β-адреноблокаторы, аспирин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, клопидогрел, статины, блокаторы Ca²⁺-каналов (по показаниям) в соответствии со стандартной практикой. В качестве антитромботической терапии применялись клопидогрел и аспирин. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При анализе клинико-anamnestической характеристики обследованных лиц выявлено, что преобладали мужчины, АГ отмечалась у 85,6%, стенокардия — у 96,7%, наследственность по ССЗ отягощена у 61,1%, ИМ перенесли 64,4%, острое нарушение мозгового кровообращения — 10,0%, курящих было 66,7%.

Экспрессию адипоцитокинов определяли, используя образцы ЖТ (3–5 г жира), полученные во время операции. ЭЖТ забирали из жировых депо, локализованных вокруг правых отделов сердца, ПЖТ — из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, ПВЖТ — в области маммарокоронарного сосудистого пучка. Полученные фрагменты ЖТ помещали в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (Sigma-Aldrich, США) с гентамицином (50 мкг/мл), стрептомицином (100 мг/мл) и пенициллином (100 ед./л). Затем в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БОВ-001-АМС МЗМО асептические медицинские системы, производитель “Миасский завод медицинского оборудования”, Россия) выделяли адипоциты из образцов ЖТ, как описано ранее [8].

Тотальную рибонуклеиновую кислоту (РНК) выделяли из адипоцитов сразу после их изоляции при помощи набора RNeasy Plus Universal Mini Kit (Qiagen). Затем синтезировали молекулу кДНК на основе по-

Таблица 2

**Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах
в зависимости от наличия немодифицируемых ФР ССЗ**

Факторы риска		ADIPOQ ПЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ЭЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ПВЖТ, Дельта Ct	LEP ПЖТ, Дельта Ct	LEP ЭЖТ, Дельта Ct	LEP ПВЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПЖТ, Дельта Ct	IL-6 ЭЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПВЖТ, Дельта Ct
Пол, n (%)	Мужчины, 65 (72,3)	2,40 (1,52;4,41)	1,56 (0,98;2,55)	1,36 (0,85;2,77)	0,67 (0,21;1,17)	1,38 (0,78;1,65)	0,67 (0,33;1,19)	0,039 (0,026;0,058)	0,079 (0,036;0,084)	0,030 (0,023;0,046)
	Женщины, 25 (27,7)	2,60 (1,55;2,78)	2,31 (1,55;2,68)*	3,76 (1,32;5,31)*	0,70 (0,19;1,23)	1,45 (0,89;1,73)	0,92 (0,59;1,25)	0,013 (0,003;0,032)*	0,073 (0,031;0,085)	0,060 (0,035;0,066)*
Возраст, n (%)	Моложе 50 лет, 7 (7,7)	4,42 (4,01;5,49)*	2,29 (2,04;2,88)	2,73 (2,13;3,32)*	0,77 (0,43;1,24)	0,78 (0,55;1,24)*	0,73 (0,23;0,97)	0,010 (0,007;0,017)	0,036 (0,031;0,044)	0,026 (0,022;0,033)
	50-59 лет, 23 (25,6)	2,15 (1,06;3,71)	2,28 (1,79;3,07)	3,84 (1,32;6,59)	0,62 (0,15;0,88)	1,55 (1,12;1,73)*	1,15 (0,95;1,38)*	0,020 (0,018;0,024)*	0,080 (0,063;0,095)*	0,060 (0,038;0,067)*
	60 лет, 60 (66,7)	2,31 (1,78;4,45)	3,78 (1,97;4,54)*	3,75 (1,31;5,14)	0,75 (0,45;1,16)	1,05 (0,76;1,35)	0,52 (0,25;0,93)	0,040 (0,026;0,052)*	0,039 (0,033;0,054)	0,027 (0,021;0,035)
	Старше 60 лет, 60 (66,7)	2,31 (1,78;4,45)	3,78 (1,97;4,54)*	3,75 (1,31;5,14)	0,75 (0,45;1,16)	1,05 (0,76;1,35)	0,52 (0,25;0,93)	0,040 (0,026;0,052)*	0,039 (0,033;0,054)	0,027 (0,021;0,035)

Примечание: * — статистически значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием факторов риска.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

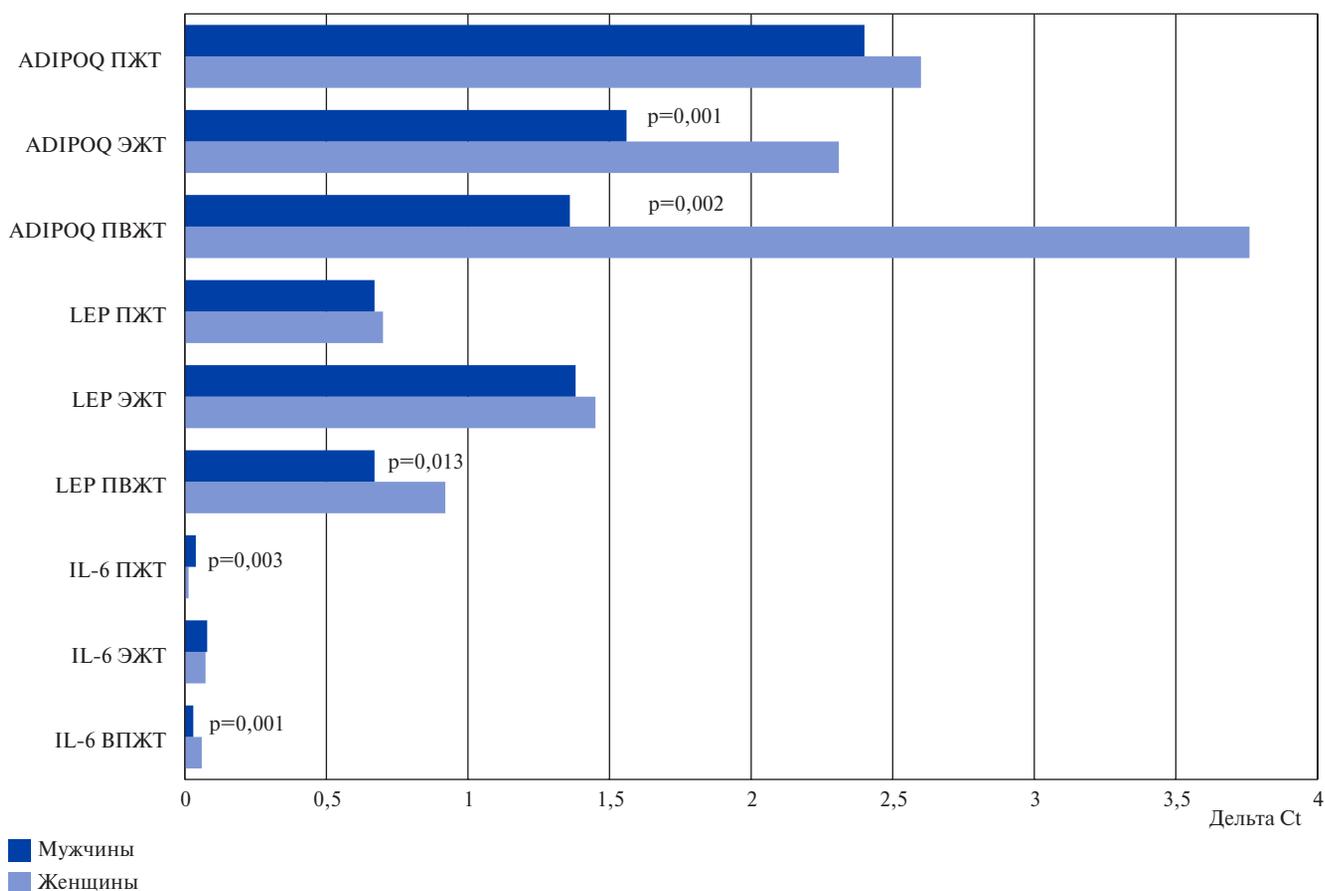


Рис. 1. Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от немодифицируемых ФР ССЗ.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

лученной РНК, используя набор для обратной транскрипции High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems). Уровни мРНК изучаемых адипоцитокинов оценивали с использованием TaqMan™ (Applied Biosystems, США) в системе ПЦР в реаль-

ном времени ViiA 7 (Applied Biosystems, США). Полученные результаты нормировали по референсным генам *HPRT1*, *GAPDH* и *B2M* в соответствии с принятыми рекомендациями. Экспрессию изучаемого гена рассчитывали по Pfaffl-методу и выражали на логар-

Таблица 3

Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от наличия модифицируемых ФР ССЗ

Факторы риска		ADIPOQ ПЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ЭЖТ, Дельта Ct	ADIPOQ ПВЖТ, Дельта Ct	LEP ПЖТ, Дельта Ct	LEP ЭЖТ, Дельта Ct	LEP ПВЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПЖТ, Дельта Ct	IL-6 ЭЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПВЖТ, Дельта Ct
Наличие дислипидемии, n (%)	Нет, 60 (56,7)	2,29 (1,78;3,04)	3,48 (1,99;4,01)	2,73 (0,68;5,46)	0,69 (0,32;1,07)	1,38 (0,78;1,65)	0,89 (0,49;1,19)	0,039 (0,027;0,059)	0,081 (0,066;0,084)	0,058 (0,048;0,076)
	Да, 30 (33,3)	2,30 (1,38;4,10)	1,28 (1,11;1,89)*	0,76 (0,33;2,31)*	0,73 (0,20;1,15)	1,45 (0,89;1,73)	0,93 (0,61;1,25)*	0,038 (0,026;0,058)	0,079 (0,062;0,082)	0,025 (0,020;0,045)*
Наличие АГ, n (%)	Нет, 13 (14,4)	2,29 (1,06;4,42)	2,61 (1,78;4,13)	3,61 (1,28;5,14)	0,71 (0,10;1,12)	0,82 (0,49;1,3)	0,91 (0,49;1,19)	0,005 (0,001;0,013)	0,008 (0,005;0,026)	0,057 (0,035;0,067)
	Да, 77 (85,6)	2,30 (1,38;3,90)	1,29 (0,48;3,21)*	2,02 (1,11;2,73)*	0,57 (0,32;1,04)	1,41 (0,92;1,72)*	0,93 (0,61;1,25)	0,040 (0,029;0,058)*	0,083 (0,065;0,092)*	0,058 (0,038;0,069)
Стаж АГ, n (%)	Менее 10 лет, 25 (27,7)	1,81 (1,24;2,73)	2,91 (2,22;3,75)	5,15 (3,73;6,59)	0,46 (0,15;0,67)	0,92 (0,74;1,33)	0,65 (0,35;1,09)	0,039 (0,026;0,054)	0,081 (0,068;0,098)	0,051 (0,032;0,066)
	10-20 лет, 35 (38,9)	2,59 (2,15;4,10)*	3,86 (2,29;5,63)*	3,48 (1,32;5,46)	0,62 (0,46;0,77)	1,05 (0,76;1,35)	0,73 (0,48;1,18)	0,035 (0,022;0,052)	0,080 (0,059;0,086)	0,050 (0,029;0,065)
	Более 20 лет, 30 (33,3)	1,03 (0,79;2,06)*	1,94 (1,11;3,86)*	1,73 (1,173;4,52)*	0,78 (0,49;1,15)*	1,57 (1,11;1,78)*	0,93 (0,59;1,53)*	0,022 (0,017;0,035)*	0,079 (0,062;0,084)	0,10 (0,082;0,12)*
Курение, n (%)	Нет, 27 (30)	2,22 (1,53;3,04)	2,29 (1,78;4,13)	3,10 (1,32;4,95)	0,61 (0,20;1,14)	0,92 (0,60;1,20)	0,89 (0,54;1,21)	0,036 (0,029;0,058)	0,081 (0,066;0,084)	0,058 (0,038;0,066)
	Да, 63 (70)	4,10 (2,73;5,49)*	3,86 (3,10;4,89)*	4,78 (2,10;7,89)*	0,95 (0,75;1,32)	1,66 (0,96;1,83)*	0,91 (0,59;1,25)	0,035 (0,026;0,057)	0,080 (0,065;0,082)	0,056 (0,033;0,065)

Примечание: * — статистически значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием факторов риска.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

рифмической (log10) шкале в виде кратного изменения относительно контрольных образцов.

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи пакета прикладных программ “STATISTICA 10”, “SPSS 17.0 for Windows”, GraphPad Prism 8.00 для Windows (Сан-Диего, США). Для анализа результатов использовали непараметрические критерии. Количественные данные представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей Me (Q25; Q75), различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Выявлены особенности экспрессии изучаемых адипоцитокинов в зависимости от пола. Так, уровень мРНК адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ мужчин был ниже, чем у женщин (в 2,5, $p=0,001$ и 2,8 раза, $p=0,002$, соответственно), тогда как в ПЖТ различий не наблюдалось. Экспрессия лептина в ПВЖТ мужчин также была снижена (в 1,4 раза, $p=0,013$), вместе с тем, статистически значимых отличий в ПЖТ и ЭЖТ не выявлено. Однако уровень мРНК ИЛ-6 в ПЖТ значимо выше у мужчин (в 3 раза, $p=0,003$), а в ПВЖТ, напротив, ниже в 2 раза ($p=0,01$), чем у женщин, в ЭЖТ различий не обнаружено (табл. 2, рис. 1).

При делении пациентов на 3 группы по возрасту (≤ 50 лет, 50-59 лет и ≥ 60 лет) экспрессия адипонектина в ПЖТ у лиц младше 50 лет превышала таковую

лиц 2-й и 3-й группы в 2 раза ($p=0,021$ и $p=0,013$, соответственно). В ЭЖТ лиц старше 60 лет уровень мРНК адипонектина был в 1,7 раза выше, чем у лиц других групп ($p=0,011$ и $p=0,003$). В адипоцитах ПВЖТ самая низкая экспрессия адипонектина отмечалась в группе лиц моложе 50 лет по сравнению с другими группами (в 1,4 раза, $p=0,002$ и $p=0,014$). У пациентов 50-59 лет выявлено снижение уровня мРНК лептина в ПЖТ (в 1,2 раза) относительно лиц 1-й ($p=0,002$) и 3-й группы ($p=0,023$) при одновременном повышении в ЭЖТ и ПВЖТ (в 2 раза, $p=0,013$ и 1,6 раза, $p=0,004$, соответственно) по сравнению с лицами младше 50 лет и в 1,5 раза ($p=0,003$) и 2,2 раза ($p=0,001$), соответственно, выше, чем у лиц старше 60 лет. В ПЖТ лиц старше 60 лет выявлено увеличение экспрессии ИЛ-6 относительно показателя пациентов младше 50 лет и 50-59 лет (в 4 раза, $p=0,011$ и 2 раза, $p=0,023$, соответственно). В группе 50-59 лет показан наибольший уровень мРНК ИЛ-6 как в ЭЖТ (в 2,2, $p=0,013$ и 2,05 раза, $p=0,004$, соответственно), так и в ПВЖТ (в 2,3, $p=0,011$ и 2,2 раза, $p=0,014$, соответственно) по сравнению с уровнями пациентов 1-й и 3-й групп (табл. 2, рис. 1).

У пациентов с дислипидемией наблюдалось уменьшение уровня мРНК адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ (в 2,7, $p=0,021$ и 3,6 раза, $p=0,033$, соответственно), тогда как в ПЖТ значимых различий с лицами без дислипидемии не обнаружено. Экспрессия гена леп-

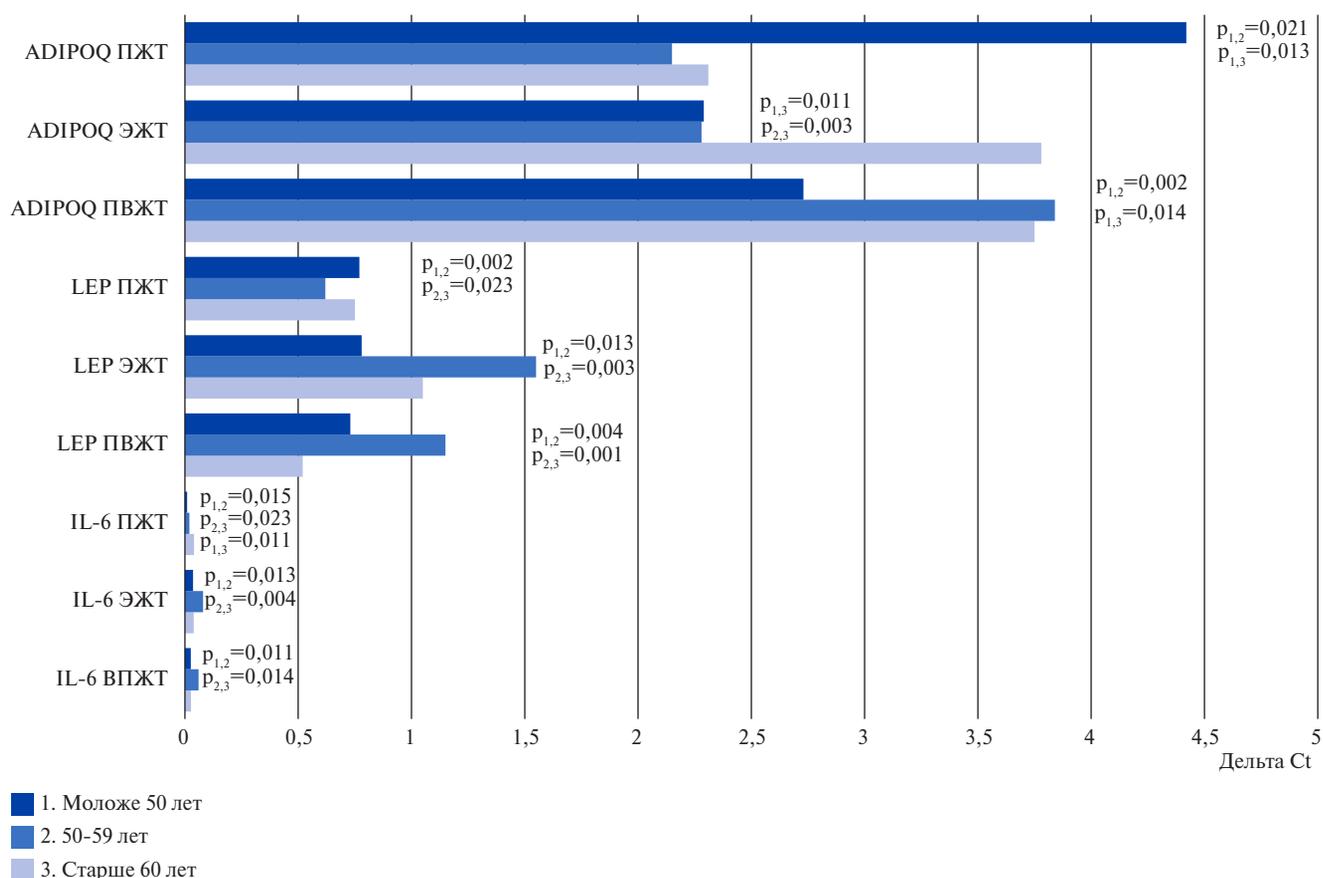


Рис. 2. Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от модифицируемых ФР ССЗ.
Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

тина не была взаимосвязана с дислипидемией, однако факт ее наличия ассоциировался со снижением уровня мРНК ИЛ-6 в ПВЖТ в 2,3 раза ($p=0,023$) по сравнению с лицами без таковой. В культурах ПЖТ и ЭЖТ различий ИЛ-6 не выявлено (табл. 3, рис. 2).

Наличие АГ у пациентов с ИБС ассоциировано со снижением экспрессии адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ (в 2 раза, $p=0,004$ и 1,8 раза, $p=0,021$) на фоне повышения уровня мРНК лептина в ЭЖТ (в 1,7 раза, $p=0,001$) и ИЛ-6 в ПЖТ и ЭЖТ (в 8 раз, $p=0,013$ и 10,4 раза, $p=0,001$, соответственно) (табл. 3). Кроме того, стаж АГ имеет немаловажное значение для динамики экспрессии исследуемых адипоцитокинов: АГ >20 лет ассоциирована со снижением экспрессии адипонектина на фоне повышения лептина во всех типах ЖТ, уменьшением уровня мРНК ИЛ-6 в ПЖТ и увеличением в ПВЖТ (табл. 3, рис. 2).

Курящие пациенты с ИБС характеризовались повышенной экспрессией адипонектина в ПЖТ, в ЭЖТ и ПВЖТ (в 1,9, $p=0,012$; 1,7, $p=0,003$ и 1,5 раза, $p=0,033$, соответственно), а также лептина в ПЖТ и ЭЖТ (в 1,6, $p=0,024$ и 1,8 раза, $p=0,003$, соответственно), в отличие от ПВЖТ. Ассоциаций ку-

рения пациентов с ИБС со значимыми изменениями экспрессии ИЛ-6 не выявлено (табл. 3, рис. 2).

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлен половой диморфизм экспрессии адипоцитокинов в локальных жировых депо, прежде всего, эпикардиальной и периваскулярной локализации. Так, у мужчин с ИБС наблюдались более низкие уровни мРНК адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ и лептина в ПВЖТ по сравнению с женщинами. Результаты нашего исследования подтверждаются ранее полученными данными о более низкой экспрессии лептина в ПЖТ у мужчин относительно женщин. Также было показано снижение экспрессии адипонектина и лептина в ЭЖТ у пациентов мужского пола с ИБС, тогда как в ПЖТ значимых различий не наблюдалось [9]. Однако насчет взаимосвязи пола и уровня экспрессии адипонектина в ПВЖТ нет однозначного мнения. Одни исследователи считают, что половая принадлежность оказывает влияние как на экспрессию адипонектина, так и на секрецию, другие же отмечают различия только уровня секреции адипонектина [10].

Выявленные различия экспрессии адипокинов могут быть обусловлены влиянием половых гормонов [11]. Андрогены, в т.ч. тестостерон, могут вызывать дисфункцию ЖТ посредством репрессии транскрипции мРНК адипонектина и лептина, блокируя РНК-полимеразу и образование транскрипционного комплекса [12]. При изучении эффектов воздействия андрогенов и эстрогенов в течение 24 ч *in vitro* на экспрессию лептина в ПЖТ мужчин и женщин выявлено, что у мужчин только дигидротестостерон в высокой концентрации (100 нМ) вызывал снижение уровня мРНК лептина, тогда как у женщин 17-эстрадиол (10-100 нМ) увеличивал экспрессию мРНК лептина. Предполагается, что половой диморфизм экспрессии лептина у людей обусловлен зависимой от эстрогеновых рецепторов стимуляцией экспрессии лептина в ЖТ эстрогенами и предшественниками эстрогенов у женщин [13]. Было показано, что уровень мРНК лептина в адипоцитах женщин не изменялся в присутствии тестостерона из-за низкой экспрессии ароматазы в адипоцитах человека по сравнению с преадипоцитами, что может быть обусловлено превращением части тестостерона в эстрогены путём ароматизации [14].

При определении уровня мРНК ИЛ-6 с учетом пола обследованных пациентов получено, что у мужчин экспрессия ИЛ-6 в ПЖТ была значимо выше, в ПВЖТ ниже, чем у женщин, тогда как в ЭЖТ не различалась. Наблюдаемое различие экспрессии данного цитокина согласуется с результатами авторов, показавших повышение экспрессии ИЛ-6 во время проведения кардиохирургической операции [15].

Предполагается, что экспрессии адипоцитокинов могут изменяться с возрастом, что неразрывно связано с риском ССЗ, увеличением количества и степени поражения КА, частоты встречаемости ИБС. В представленном нами исследовании выявлены ассоциации возраста и уровней мРНК изучаемых адипоцитокинов: пациенты 50-59 лет характеризовались низким уровнем экспрессии адипонектина в ЭЖТ, высоким уровнем мРНК лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ. Выявленные закономерности не противоречат общепринятому мнению об увеличении провоспалительной активности ЖТ с возрастом и свидетельствуют об уязвимости данной категории больных. Возрастная экспрессия ИЛ-6 обусловлено старением ЖТ, являющейся основным источником данного цитокина. В исследовании *in vitro* при обработке висцеральной ЖТ мышей линии C57BL/6 липополисахаридами было показано, что продукция ИЛ-6 значительно выше в культурах адипоцитов мышей в возрасте 24 мес. по сравнению с молодыми особями (4 мес.). Авторы также показали, что гиперпродукция ИЛ-6 регулируется аутокринным/паракринным действием ИЛ-1 β , инициирующим воспалительные процессы в пожилом возрасте [16].

Считается, что возрастная дисфункция ЖТ ассоциирована с дислипидемией, метаболической дисфункцией и хроническим системным воспалением слабой степени, оказывающими влияние на качество и продолжительность жизни [17]. В результате определения взаимосвязи экспрессии изучаемых адипоцитокинов и дислипидемии установлено, что наличие дислипидемии ассоциировано со снижением уровня мРНК адипонектина в ЭЖТ, ПВЖТ и ИЛ-6 в ПВЖТ. Однако ранее было показано повышение уровня мРНК адипонектина в ПВЖТ у мужчин с ИБС и индексом массы тела >30 кг/м² по сравнению с более стройными пациентами [18], что, как считают авторы, является отражением “парадокса ожирения”. Адипонектин воздействует на скопления холестерина липопротеинов низкой плотности в сосудистой стенке, ингибируя их окисление и трансформацию макрофагов в пенистые клетки, а также пролиферацию гладкомышечных клеток неоинтимы, стимулирует экспрессию гена АТФ-связывающего кассетного транспортера холестерина ABCA1 в печени, усиливая биогенез холестерина липопротеинов высокой плотности и обратный транспорт холестерина, проявляя антиатерогенные свойства [19]. Выявленное нами снижение экспрессии адипонектина у лиц с дислипидемией свидетельствует об отмене перечисленных протективных эффектов и способствует прогрессированию атеросклероза и повреждению сосудов.

Обнаруженное в представленном исследовании снижение уровня мРНК ИЛ-6 в ПВЖТ пациентов с ИБС может повышать накопление липидов в адипоцитах, вызывая их гипертрофию. Известно, что ИЛ-6, как и фактор некроза опухоли- α , способен ингибировать экспрессию липопротеинлипазы, наиболее богаты которой клетки ЖТ, сердца и скелетных мышц. Липопротеинлипаза экспортируется из адипоцитов в эндотелиальную выстилку капилляров ЖТ, расщепляет триглицериды хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности, регулируя концентрацию триглицеридов [20].

Анализ экспрессии изучаемых адипоцитокинов в зависимости от наличия АГ продемонстрировал снижение экспрессии адипонектина в ЭЖТ на фоне увеличения уровня мРНК лептина и ИЛ-6. Длительность АГ >20 лет ассоциирована со снижением уровня мРНК адипонектина и повышением лептина во всех типах ЖТ. Полученные нами результаты согласуются с данными экспериментальных исследований: у мышей с индуцированной ангиотензином II гипертензией экспрессия адипонектина и его рецепторов (AdipoR1 и AdipoR2) снижена в периваскулярных адипоцитах [21]. Teijeira-Fernandez E, et al. также показали снижение экспрессии гена адипонектина в ЭЖТ у пациентов с АГ. Авторами сделан вывод, что экспрессия адипонектина в ЭЖТ может быть связа-

на со статусом АГ независимо от ИБС или других сопутствующих заболеваний, что подтверждает гипотезу о влиянии ЭЖТ на сердечно-сосудистый риск [22].

При АГ экспрессия лептина в ЭЖТ возрастает, что, учитывая возможный пролиферативный эффект лептина и влияние на сосудистую проницаемость, может вносить вклад в прогрессирование данного заболевания. Исследование Neromusceno et al. продемонстрировало наличие прямой корреляционной связи между экспрессией лептина и АД [23]. Одновременное снижение адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ также может играть неблагоприятную роль, поскольку данный адипокин ослабляет сосудистое повреждение при АГ.

При определении экспрессии адипоцитокинов у пациентов с ИБС в зависимости от курения получено, что табакокурение ассоциировано с повышением уровней мРНК адипонектина (во всех типах ЖТ), лептина (в ПЖТ и ЭЖТ) и не взаимосвязано с изменениями ИЛ-6. При оценке влияния табачного дыма *in vitro* и *in vivo* на внутриклеточное и внеклеточное распределение адипонектина и его высокомолекулярной формы показано подавление общей секреции изучаемого адипокина, а введение экстракта табачного дыма мышам снижало концентрацию адипонектина в культуральной среде и плазме мышей дикого типа на фоне его внутриклеточного накопления в культивируемых адипоцитах. Выявлено усиление экстрактом табачного дыма удерживающего адипонектин шаперона ERp44, локализованного в эндоплазматической сети, а также подавление фактора секреции адипонектина DsbA-L. Полученные результаты могут объяснить гипoadипонектемию и повышенный риск развития СД 2 типа у курящих за счет внутриклеточной задержки его в ЖТ при воздействии табачного дыма [24].

Полученные результаты исследования мРНК лептина согласуются с данными авторов, изучающих влияние никотина на экспрессию и секрецию лептина *in vitro*. Уровни мРНК лептина существенно не отличались в течение первых 6 ч инкубации с никотином в культивируемых мышинных 3T3-L1 адипоцитах и эксплантах ЖТ здоровых женщин, перенесших маммопластическую операцию, что отражалось в секреции лептина в среду эксплантатов ЖТ человека. При этом уровень мРНК лептина в мышинных клетках

3T3-L1 повышался в первый час, а затем снижался на 45% после 6-часовой инкубации с 0,5 мкг/мл никотина. Низкая доза никотина (0,05 мкг/мл) не влияла на мРНК лептина в клетках 3T3-L1. Наблюдаемое небольшое изменение уровней мРНК лептина в культивируемых клетках, инкубированных с никотином, и резкое снижение концентрации лептина в плазме при курении сигарет позволило предположить, что снижение концентрации лептина в плазме у курильщиков связано не с прямым воздействием никотина на экспрессию и секрецию лептина, а с косвенным воздействием катехоламинов [25].

Таким образом, выявлены ассоциации традиционных ФР ССЗ с нарушением баланса адипоцитокинов локальных жировых депо у пациентов с ИБС. Показан половой диморфизм, проявляющийся снижением адипонектина в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ, лептина и ИЛ-6 в ПВЖТ и трехкратным увеличением ИЛ-6 в ПЖТ у мужчин. Установлены изменения экспрессии генов адипоцитокинов в зависимости от возраста: пациенты с ИБС младше 50 лет характеризовались максимальной экспрессией адипонектина в ПЖТ и минимальной — в ПВЖТ. С увеличением возраста повышается уровень экспрессии лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ, однако у лиц старше 60 лет экспрессия защитного адипонектина в ЖТ сердца возрастает. Пациенты 50-59 лет характеризовались низким уровнем экспрессии адипонектина в ЭЖТ на фоне высоких уровней мРНК лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ. У пациентов с дислипидемией и АГ обнаружено уменьшение экспрессии адипонектина в адипоцитах ЭЖТ, ПВЖТ и повышение лептина и ИЛ-6 в ЭЖТ. Анализ показателей в зависимости от факта курения продемонстрировал парадоксально высокий уровень мРНК адипонектина во всех типах ЖТ курящих пациентов, однако и уровень мРНК лептина также был повышен.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках темы НИР “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири” № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

Литература/References

- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(5):6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России”. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(5):6-11.
- Boitsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С.А., Чазов Е.И., Шлякто Е.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):25-34.
- Pobozheva IA, Razgildina ND, Polyakova EA, et al. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. *Kardiologiya*. 2020;60(4):62-9. (In Russ.) Побожева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А. и др. Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(4):62-9. doi:10.18087/cardio.2020.4.n517.
- Picard FA, Gueret P, Laissy JP, et al. Epicardial Adipose Tissue Thickness Correlates with the Presence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Stable Patients with Chest Pain. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110005. doi:10.1371/journal.pone.0111005.
- Liberale L, Carbone F, Bertolotto M, et al. Serum adiponectin levels predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with severe carotid stenosis. *Vascular Pharmacology*. 2018;102:37-43. doi:10.1016/j.vph.2017.12.066.

6. Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Fernández-Riejós P, et al. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;35:71-84. doi:10.1016/j.cytogfr.2017.03.001.
7. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(6):416-29. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
8. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YuA, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;163(5):608-11. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017;163(5):608-11. doi:10.1007/s10517-017-3860-5.
9. Polyakova EA, Kolodina DA, Miroshnikova VV, et al. Subcutaneous and Epicardial Adipose Tissue Leptin Gene Expression in Coronary Artery Disease Patient. *Translational Medicine.* 2019;6(3):25-35. (In Russ.) Полякова Е.А., Колодина Д.А., Мирошникова В.В. и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца. *Трансляционная медицина.* 2019;6(3):25-35. doi:10.18705/2311-4495-2019-6-3-25-35.
10. Sinitkiy MY, Ponasenko AV, Gruzdeva OV. Genetic profile and secretome of adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;(3):155-65. (In Russ.) Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;(3):155-65. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-155-165.
11. Kologrivova IV, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA, et al. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism.* 2017;14(3):3-10. (In Russ.) Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А. и др. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(3):3-10. doi:10.14341/OMET201733-10.
12. Wang Y, Zhu W, Zhang H. Effects of Rosiglitazone on Adiponectin Expression in 3T3-L1 Adipocytes at High Levels of Both Testosterone and Insulin In Vitro Culture. *Journal of Reproduction & Contraception.* 2014;25(4):199-206. doi:10.7669/j.issn.1001-7844.2014.04.0199.
13. Jenks MZ, Fairfield HE, Johnson EC, et al. Sex Steroid Hormones Regulate Leptin Transcript Accumulation and Protein Secretion in 3T3-L1 Cells. *Sci Rep.* 2017;15(7):1):8232. doi:10.1038/s41598-017-07473-5.
14. Cadagan D, Khan R, Amer S. Female adipocyte androgen synthesis and the effects of insulin. *Mol Genet Metab Rep.* 2014;29(1):254-63. doi:10.1016/j.ymgmr.2014.05.002.
15. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, et al. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med.* 2011;26(2):73-87. doi:10.1177/0885066610384188.
16. Starr ME, Saito M, Evers BM, et al. Age-Associated Increase in Cytokine Production During Systemic Inflammation — II: The Role of IL-1 β in Age-Dependent IL-6 Upregulation in Adipose Tissue. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(12):1508-15. doi:10.1093/gerona/glu197.
17. Mohler MJ, Fain MJ, Wertheimer AM, et al. The frailty syndrome: clinical measurements and basic underpinnings in humans and animals. *Exp Gerontol.* 2014;54:6-13. doi:10.1016/j.exger.2014.01.024.
18. Cybularz M, Langbein H, Zatschler B, et al. Endothelial function and gene expression in perivascular adipose tissue from internal mammary arteries of obese patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis Supplements.* 2017;30:149-58. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.042.
19. Wang Y, Wang X, Guo Y, et al. Effect of adiponectin on macrophage reverse cholesterol transport in adiponectin-/-mice and its mechanism. *Exp. Ther. Med.* 2017;13:2757-62. doi:10.3892/etm.2017.4321.
20. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2014;1841(7):919-33. doi:10.1016/j.bbalip.2014.03.013.
21. Guo R, Han M, Song J, et al. Adiponectin and its receptors are involved in hypertensive vascular injury. *Mol. Med. Rep.* 2018;17:209-15. doi:10.3892/mmr.2017.7878.
22. Teixeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian Shamagian L, et al. Lower epicardial adipose tissue adiponectin in patients with metabolic syndrome. *Cytokine.* 2011;54(2):185-90. doi:10.1016/j.cyto.2011.01.016.
23. Nepomuceno R, Vallerini BF, da Silva RL, et al. Systemic expression of genes related to inflammation and lipid metabolism in patients with dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2715-22. doi:10.1016/j.dsx.2019.07.003.
24. Li M, Li C, Liu Y, et al. Decreased secretion of adiponectin through its intracellular accumulation in adipose tissue during tobacco smoke exposure. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:15. doi:10.1186/s12986-015-0011-8.
25. Wang Z, Wang D, Wang Y. Cigarette Smoking and Adipose Tissue: The Emerging Role in Progression of Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3102737. doi:10.1155/2017/3102737.