

Особенности экспрессии термогенина в жировой ткани сердца пациентов с атеросклерозом коронарных артерий

Дылева Ю.А.¹, Груздева О.В.^{1,2}, Горбатовская Е.Е.^{1,2}, Богданов Л.А.¹, Торгунакова Е.А.¹, Долматова С.Е.^{1,2}, Иванов С.В.¹, Фанаскова Е.В.¹, Барбараш О.Л.^{1,2}

Цель. Оценить особенности экспрессии термогенина в жировой ткани (ЖТ) эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) локализации пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование включены пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и неревматическими приобретенными пороками сердца (ППС). Во время оперативного вмешательства на сердце у каждого пациента были получены биоптаты ЖТ подкожной (ПЖТ), ЭЖТ и ПВЖТ массой 3–5 г. Оценка белковой экспрессии термогенина (UCP1) в ЖТ была проведена с помощью иммунофлуоресцентного окрашивания. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

Результаты. Экспрессия термогенина наблюдается во всех локусах ЖТ независимо от нозологии. В ПВЖТ пациентов с ИБС экспрессия UCP1 была максимальной, а в адипоцитах ЭЖТ ниже относительно ПЖТ и ПВЖТ, в то время как среди лиц с ППС уровень UCP1 был максимальным в ЭЖТ и ПВЖТ в сравнении с ПЖТ. Анализ белковой экспрессии UCP1 в зависимости от нозологии показал, что уровень термогенина в адипоцитах ЭЖТ пациентов с ИБС был ниже в сравнении с группой ППС, в ПВЖТ — напротив, выше таковой в сравнении с ППС.

Заключение. Коронарный атеросклероз ассоциирован с высокой белковой экспрессией термогенина в ЖТ, окружающей коронарные сосуды, но не в ЖТ эпикардиальной локализации, на основании чего можно предположить, что в ЭЖТ при ИБС наблюдается снижение адаптивного термогенеза, обусловленное снижением количества UCP1-положительных адипоцитов, активацией воспаления, окислительного стресса в ЖТ данной локализации.

Ключевые слова: термогенин, UCP1, эпикардиальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия; ²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Дылева Ю.А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Груздева О.В. — д.м.н., профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, зав. кафедрой медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Горбатовская Е.Е. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины,

ассистент кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Богданов Л.А. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4124-2316, Торгунакова Е.А. — м.н.с. лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0009-0005-0683-991X, Долматова С.Е.* — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ассистент кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0009-0008-2997-4497, Иванов С.В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной и рентгенэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Фанаскова Е.В. — к.м.н., зав. кабинетом трансфузионной терапии, ORCID: 0000-0003-2705-3252, Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dolmse@kemcardio.ru

АФК — активные формы кислорода, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретенные пороки сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ILC2 — врожденные лимфоидные клетки типа 2, miR — микроРНК, UCP1 — uncoupling protein 1/разобщающий белок 1 или термогенин.

Рукопись получена 22.03.2025

Рецензия получена 19.06.2025

Принята к публикации 30.07.2025



Для цитирования: Дылева Ю.А., Груздева О.В., Горбатовская Е.Е., Богданов Л.А., Торгунакова Е.А., Долматова С.Е., Иванов С.В., Фанаскова Е.В., Барбараш О.Л. Особенности экспрессии термогенина в жировой ткани сердца пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(2):6321. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6321. EDN: JLKPVH

Thermogenin expression in cardiac adipose tissue of patients with coronary artery atherosclerosis

Dyleva Yu. A.¹, Gruzdeva O. V.^{1,2}, Gorbatskovskaya E. E.^{1,2}, Bogdanov L. A.¹, Torgunakova E. A.¹, Dolmatova S. E.^{1,2}, Ivanov S. V.¹, Fanaskova E. V.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To evaluate thermogenin expression in epicardial (EAT) and perivascular (PVAT) adipose tissue (AT) of patients with coronary artery atherosclerosis.

Material and methods. The study included patients with stable coronary artery disease (CAD) and acquired non-rheumatic heart disease (AHD). During cardiac surgery, biopsies of 3–5 g of subcutaneous adipose tissue (SAT), EAT, and PVAT were obtained from each patient. Thermogenin (UCP1) expression in AT was assessed using immunofluorescence staining. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

Results. Thermogenin expression was observed in all AT loci, regardless of the underlying disease. UCP1 expression was highest in SAT of patients with CAD. In adipocytes, EAT is lower relative to SAT and PVAT, while among individuals with AHD,

UCP1 levels were highest in EAT and PVAT compared to SAT. Analysis of UCP1 protein expression depending on the disease revealed that thermogenin levels in EAT adipocytes in patients with CAD were lower than in the AHD group, while in PVAT, it was higher than in AHD.

Conclusion. Coronary atherosclerosis is associated with high thermogenin protein expression in AT surrounding the coronary arteries, but not in the EAT. This suggests that adaptive thermogenesis in EAT in CAD is reduced due to a decrease in the number of UCP1-positive adipocytes, activation of inflammation, and oxidative stress.

Keywords: thermogenin, UCP1, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue, coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
dolgse@kemcardio.ru

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Received: 22.03.2025 **Revision Received:** 19.06.2025 **Accepted:** 30.07.2025

Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Gruzdeva O.V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Gorbatskaya E.E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Bogdanov L.A. ORCID: 0000-0003-4124-2316, Torgunakova E.A. ORCID: 0009-0005-0683-991X, Dolmatova S.E.* ORCID: 0009-0008-2997-4497, Ivanov S.V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Fanaskova E.V. ORCID: 0000-0003-2705-3252, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

For citation: Dyleva Yu. A., Gruzdeva O.V., Gorbatskaya E. E., Bogdanov L. A., Torgunakova E. A., Dolmatova S. E., Ivanov S. V., Fanaskova E. V., Barbarash O. L. Thermogenin expression in cardiac adipose tissue of patients with coronary artery atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(2):6321. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6321. EDN: JLKPVH

Ключевые моменты

- Получены новые данные об особенностях экспрессии термогенина (UCP1) в жировой ткани сердца пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.
- В периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) экспрессия UCP1 была максимальной, а в адипоцитах эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) ниже относительно подкожной жировой ткани (ПЖТ) и ПВЖТ, в то время как среди лиц с приобретенными пороками сердца (ППС) уровень UCP1 был максимальным в ЭЖТ и ПВЖТ в сравнении с ПЖТ.
- Анализ белковой экспрессии UCP1 в зависимости от нозологии показал, что уровень UCP1 в адипоцитах ЭЖТ пациентов с ИБС был ниже в сравнении с группой ППС, в ПВЖТ — напротив, выше таковой в сравнении с ППС.

Key messages

- New data were obtained on thermogenin (UCP1) expression patterns in cardiac adipose tissue from patients with coronary artery atherosclerosis.
- UCP1 expression was highest in perivascular adipose tissue (PVAT) of patients with coronary artery disease (CAD), while it was lower in epicardial adipose tissue (EAT) adipocytes relative to subcutaneous adipose tissue (SAT) and PVAT. In individuals with acquired heart defects (AHD), UCP1 levels were highest in EAT and PVAT compared to SAT.
- Analysis of UCP1 protein expression by disease revealed that UCP1 levels were lower in adipocytes from EAT in patients with CAD compared to the AHD group, while in PVAT, they were higher compared to the AHD group.

За последние два десятилетия представления о жировой ткани (ЖТ) существенно эволюционировали от простого депо для хранения липидов до метаболически активного эндокринного органа, участвующего в регуляции метаболизма липидов и глюкозы, чувствительности к инсулину, реакций воспаления, функции сосудистого эндотелия, термогенеза [1]. На сегодняшний день роль висцеральной ЖТ (ВЖТ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является неоспоримой. Именно ремоделирование и дисфункциональные нарушения в висцеральном депо, а не в подкожной ЖТ (ПЖТ), ассоциированы с развитием ССЗ. В связи с чем именно распределение ЖТ, ее молекулярно-генетические особенности в зависимости от анатомического расположения, а не общее количество ЖТ, оцениваемое по индексу массы тела (ИМТ), являются ключевыми факторами, определяющими высокий сердечно-сосудистый риск [2, 3]. Говоря о ССЗ, особое значение имеют ВЖТ эпикардиальной локализации (ЭЖТ), расположенная между миокардом и висцеральным перикардом, и периваскулярная ЖТ (ПВЖТ), расположенная вдоль коронарных артерий (КА), не

имеющие анатомических барьеров с миокардом и сосудистой стенкой, благодаря чему оказывают эффекты на нижележащие структуры [4].

Согласно данным клинических исследований увеличение размеров ЭЖТ является доказанным фактором риска развития ССЗ, а также предиктором будущих коронарных событий независимо от других факторов риска ССЗ и ИМТ [5]. Однако не только количество ЖТ, но и ее молекулярно-генетические изменения и морфофункциональные особенности играют ключевую роль в патогенезе ССЗ, которые ассоциированы с типом ЖТ (белая и бурая ЖТ) [6, 7]. Белые адипоциты являются основной массой клеток как в ВЖТ, так и в ПЖТ. Бурая ЖТ составляет всего ~4,3% от всей ЖТ у взрослых людей, в отличие от белой ЖТ хорошо васкуляризирована и иннервирована [8, 9]. Отличительной особенностью бурых адипоцитов является экспрессия белка термогенина (разобщающий белок 1/UCP1), за счет которого реализуется основная функция адипоцитов этого типа — недрожательный термогенез [1, 8]. Помимо классических бурых адипоцитов, описан еще один тип буроподобных адипоцитов — "бежевых" ("BRITE-адипоциты"), имеющих схожие метаболические характеристики с бурыми адипоцитами [9]. Хроническое воздействие экологиче-

ских факторов, диета с высоким содержанием жиров, патофизиологические стимулы могут вызывать ремоделирование ЖТ и модулировать программирование адипоцитов, меняя их функциональные характеристики с изменением бурого фенотипа на белый. В то же время количество бежевых и бурых адипоцитов может увеличиваться в ответ на низкие температуры и активацию β -адренергических рецепторов ($\beta 3$ -АР) либо при введении агонистов этих рецепторов, регулярных занятий спортом, диете с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот и других воздействиях. Этот процесс также называется "потемнение" белой ЖТ или адаптивный термогенез. В результате в адипоцитах наблюдается сверхэкспрессия термогенных генов и белков [8]. При прекращении внешних стимулов адипоциты обратно приобретают фенотип белого жира с отсутствием экспрессии UCP1 [6].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ЭЖТ в значительной степени представлена адипоцитами экспрессирующими UCP1 [10–12], также термогенин обнаружен и в ПВЖТ, экспрессия которого зависит от анатомического расположения ЖТ [12, 13]. На сегодняшний день нет никакого сомнения, что ЖТ сердца является одним из основных источников UCP1-положительных адипоцитов в организме взрослого человека. Однако функциональная значимость UCP1 в ЖТ сердца остается в значительной степени неизвестной. В физиологических условиях коричневая и бежевая ЖТ в основном ассоциируется с положительными эффектами на сердечно-сосудистую систему, однако значимость термогенного фенотипа ЭЖТ и ПВЖТ остается предметом дискуссий при патологических состояниях [13]. Кроме того, большинство исследований, оценивающих связь между экспрессией UCP1 и ССЗ, были проведены преимущественно на грызунах, клинические исследования на сегодняшний день немногочисленны. В связи с чем целью данного исследования явилась оценка термогенного потенциала ЭЖТ и ПВЖТ среди пациентов с коронарным атеросклерозом и без него.

Материал и методы

Исследование проведено на базе ФГБНУ НИИ "Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (НИИ КПССЗ). В исследование были включены пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС, $n=7$), имеющие показания для проведения прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования. В качестве группы сравнения — пациенты с приобретенными неревматическими пороками сердца (стеноз/недостаточность аортального и митрального клапанов, $n=7$), которым показана операция на клапанах сердца. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Обязательным условием включения в исследование было согласие пациента и под-

писание добровольного информированного согласия. Критерии исключения: отказ от проведения исследования, возраст пациентов старше 75 лет, наличие клинически значимой сопутствующей патологии. Во время оперативного вмешательства на сердце у каждого пациента были получены образцы ЭЖТ (из правых отделов сердца), ПВЖТ (из области правой КА), а также ПЖТ (подкожная клетчатка нижнего угла средостенной раны). Образцы ЖТ промывали в физиологическом растворе и замораживали в металлической форме с криогелем Tissue-Tek (4583, Sakura) в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до момента дальнейшего исследования.

Иммунофлуоресцентное исследование. Криосрезы ЖТ готовили при помощи криотома (CryoStar NX50, Thermo Scientific) толщиной 5 мкм. До момента использования стекла хранили в пластиковых контейнерах при температуре -80°C . Приготовленные срезы ЖТ фиксировали в 4% параформальдегиде, отмывали в трех сменах фосфатно-солевого буфера (В-60201, Пущинские лаборатории) с pH 7,4. Блокировку неспецифического связывания антител проводили путем инкубации с 1% солевым раствором бычьего сыровоточного альбумина (Р091Е, ПанЭко). Далее срезы инкубировали с первичным антителом к термогенину (РА124894, Invitrogen 1:200). По истечении срока инкубации и отмывки в фосфатно-солевом буфере срезы окрашивали вторичными преадсорбированными антителами, конъюгированными с флюорофором Alexa Fluor 555 (ab150062, Abcam, 1:500). Контрастирование ядер производили с помощью солевого раствора 4',6-диамидино-2-фенилиндол (DAPI, 10 мкг/мл, D9542, Sigma-Aldrich). После отмывки в трех сменах фосфатно-солевого буфера с pH 7,4 срезы заключали в монтирующую среду ProLong Gold Antifade (P36930, Invitrogen). Визуализацию готовых микропрепаратов осуществляли с помощью конфокального микроскопа (LSM 700, Carl Zeiss) на увеличении $\times 400$.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Количественные признаки представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных значений (%), количественные данные — в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей Me (Q25; Q75). Сравнение трех независимых групп проводили с помощью критерия Крускала-Уоллиса с поправкой Бонферрони, за критический уровень значимости принимали $p \leq 0,013$, двух независимых групп — с помощью критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты с ИБС и приобретенными пороками сердца (ППС), включенные в исследование, были соп-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов с ССЗ

Параметр	Группа ИБС, n=7	Группа ППС, n=7	p
Мужчины, n (%)	5 (71,43)	5 (71,43)	0,267
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	63,45 (49,67;69,27)	60,45 (47,65;67,16)	0,173
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25; Q75)	25,05 (23,46;26,61)	23,25 (22,20;25,86)	0,151
Курение, n (%)	6 (85,72)	2 (28,58)	0,013
Артериальная гипертензия, n (%)	5 (71,43)	3 (42,86)	0,032
Дислипидемия, n (%)	6 (85,72)	3 (42,86)	0,024
ИБС в анамнезе, n (%)	5 (71,43)	1 (14,29)	0,011
ИМ в анамнезе, n (%)	2 (28,58)	0	
ОНМК, n (%)	1 (14,29)	0	–
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	2 (28,58)	0	–
Стенокардия II ФК, n (%)	3 (42,86)	0	–
Стенокардия III ФК, n (%)	4 (57,15)	0	–
Стенокардия IV ФК, n (%)	0	0	–
ХСН I ФК, n (%)	4 (57,15)	1 (14,29)	0,019
ХСН II ФК, n (%)	3 (42,86)	6 (85,72)	0,026
Атеросклероз 1-й КА, n (%)	1 (14,29)	0	
Атеросклероз 2-х КА, n (%)	3 (42,86)	0	–
Атеросклероз ≥3-х КА, n (%)	3 (42,86)	0	–
Фракция выброса, %, Me (Q25; Q75)	53,52 (46,24;58,76)	51,13 (42,34;54,32)	0,326
Липидограмма			
ОХС, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	5,79 (3,69;7,31)	4,42 (3,63;5,29)	0,022
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,05 (0,82;1,27)	1,29 (0,98;1,48)	0,031
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	4,86 (3,45;5,63)	3,11 (2,27;3,65)	0,010
ХС ЛОНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	0,60 (0,41;0,92)	0,61 (0,34;1,19)	0,073
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	2,13 (1,53;2,49)	1,92 (1,63;2,41)	0,064
Терапия на госпитальном этапе			
Аспирин, n (%)	0	0	–
Клопидогрел, n (%)	4 (57,15)	0	–
Варфарин, n (%)	0	7 (100)	–
β-блокаторы, n (%)	7 (100)	5 (71,43)	0,062
иАПФ, n (%)	6 (85,72)	5 (71,43)	0,078
Статины, n (%)	7 (100)	6 (85,72)	0,124
Блокаторы Са-каналов, n (%)	5 (71,43)	3 (42,86)	0,035
Нитраты, n (%)	1 (14,29)	0	–
Диуретики, n (%)	5 (71,43)	5 (71,43)	0,421

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ППС — приобретенные пороки сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

ставимы по возрасту и полу (табл. 1). Средний возраст пациентов с ИБС составил 63,45 (49,67;69,27) лет, в группе с ППС — 60,45 (47,65;67,16) лет. В обеих группах преобладали лица мужского пола. Среди пациентов с ИБС чаще встречались такие факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, характеризующиеся более высоким содержанием холестерина общего, липопротеинов низкой плотности и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови в сравнении с группой ППС. Пациенты с коронарогенной

патологией имели случаи инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе и мультифокальный атеросклероз в отличие от пациентов с ППС. Пациенты с ИБС имели стенокардию II и III функционального класса (ФК), хроническую сердечную недостаточность I ФК, в то время как пациенты с ППС в большей степени — хроническую сердечную недостаточность II ФК. Систолическая функция левого желудочка была оценена по фракции выброса (ФВ) левого желудочка по Симпсону. Среди лиц с ИБС ФВ составила 53,52 (46,24;58,76)%, что соответствует сохранной ФВ, в группе ППС — 51,13 (42,34;54,32)%.

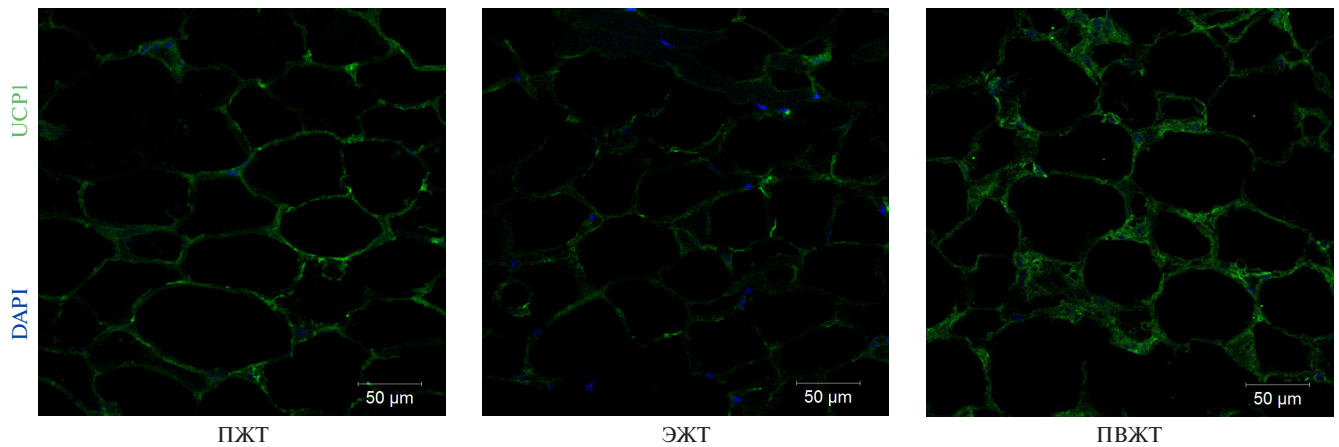


Рис. 1. Результаты конфокальной микроскопии образцов ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ на примере пациента с ИБС.

Примечание: окраска специфичным флуоресцентным антителом на термогенин (UCP1, зеленый), ядра клеток контрастировали DAPI (синий). Масштабная линейка — 50 мкм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

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

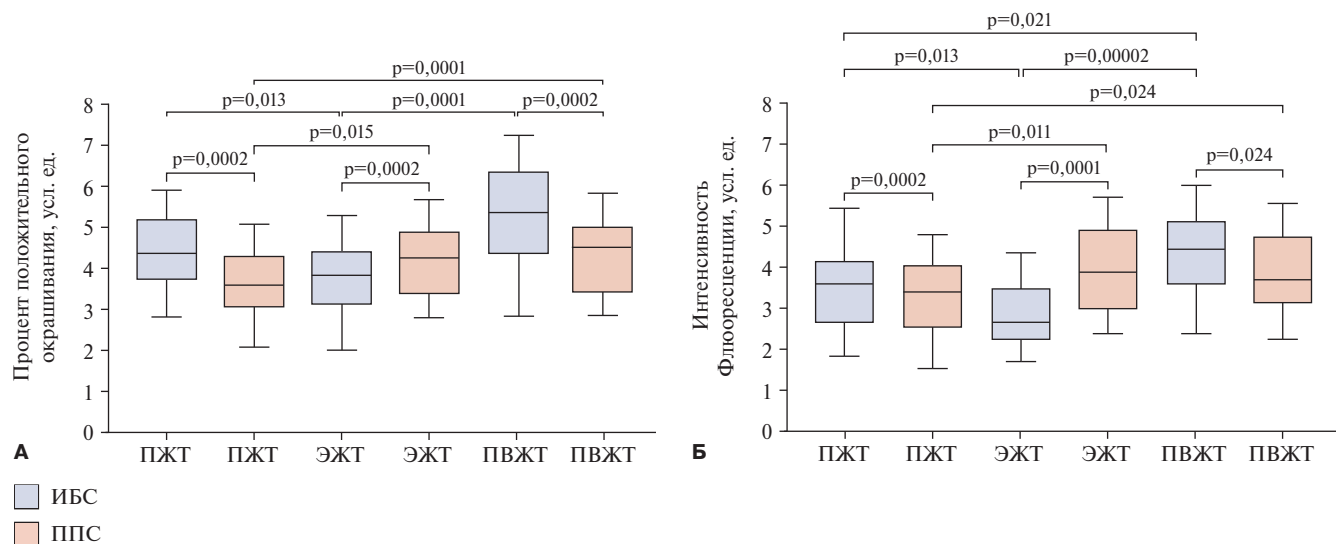


Рис. 2. Количественный анализ экспрессии UCP1 в образцах ЖТ сердца пациентов с ССЗ методом иммунофлуоресцентного окрашивания.

Примечание: **А)** Процент положительного окрашивания (усл. ед.) UCP1 в жировой ткани сердца различной локализации пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и без него; **Б)** Интенсивность флуоресцентного окрашивания (усл. ед.) UCP1 в жировой ткани сердца различной локализации пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и без него.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретенные пороки сердца, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, P — уровень статистической значимости.

Медикаментозное лечение пациентов проводили согласно рекомендациям Минздрава России (2020) и Европейского общества кардиологов (2020) (табл. 1).

Наличие белка UCP1 в адипоцитах ЖТ сердца различной локализации было оценено методом иммунофлуоресцентного окрашивания, который показал, что экспрессия термогенина наблюдается во всех локусах ЖТ независимо от нозологии (рис. 1). Последующий количественный анализ процентов положительного окрашивания UCP1 и интенсивности окрашивания в образцах ЖТ пациентов с ССЗ позволил выявить особенности экспрессии белка в зависимости от локализации адипоцитов. Так, среди

пациентов с ИБС адипоциты ПВЖТ характеризовались максимальным количеством UCP1, в сравнении с эпикардальными и подкожными адипоцитами (рис. 2 А, Б). При этом уровень белка в адипоцитах ЭЖТ был значимо ниже относительно подкожных и периваскулярных адипоцитов (рис. 2 Б). В группе ППС закономерности экспрессии термогенина отличались от пациентов с ИБС. В отличие от лиц с коронарным атеросклерозом в ПЖТ уровень термогенина имел минимальные значения относительно ЖТ эпикардальной и периваскулярной локализации. В адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ экспрессия UCP1 была сопоставимой.

Сравнительный анализ белковой экспрессии UCP1 в зависимости от нозологии показал, что уровень термогенина в адипоцитах ЭЖТ пациентов с ИБС был значимо ниже в сравнении с ППС. На основании полученных данных можно предположить, что в ЖТ эпикардиальной локализации при ИБС наблюдается снижение адаптивного термогенеза, обусловленное снижением количества UCP1-положительных адипоцитов. В ЖТ периваскулярной локализации пациентов с коронарным атеросклерозом, напротив, уровень термогенеза сохранен на высоком уровне. Белковая экспрессия UCP1 в адипоцитах ПВЖТ пациентов с ИБС была выше таковой среди пациентов с ППС.

Корреляционный анализ показал наличие прямой корреляционной зависимости между процентом положительного окрашивания ($R=-0,68$, $p=0,024$), интенсивностью флуоресцентного окрашивания UCP1 ($R=-0,65$, $p=0,029$) в ЭЖТ пациентов с ИБС и содержанием ХС ЛВП в сыворотке крови. Также в группе ИБС обнаружена отрицательная корреляция слабой силы между интенсивностью флуоресцентного окрашивания UCP1 в ЭЖТ и ИМТ ($R=-0,54$, $p=0,031$).

Таким образом, коронарный атеросклероз ассоциирован с высокой белковой экспрессией термогенина в ЖТ окружающей КА, но не в ЖТ эпикардиальной локализации, которая характеризовалась минимальной экспрессией UCP1. ИБС характеризуется максимальным уровнем маркера термогенеза UCP1 в ЖТ подкожной локализации и в ЖТ окружающей сосуды сердца в сравнении с патологией клапанов сердца, чего не наблюдалось в ЭЖТ. В эпикардиальном локусе ЖТ при ИБС выявлены признаки ингибирования процессов термогенеза, что, вероятно, сопряжено с изменением фенотипа адипоцитов от бурого к белому.

Обсуждение

Согласно экспериментальным и клиническим исследованиям, экспрессия UCP1 обнаружена в ЭЖТ и ПВЖТ. Наличие бурого жира в перикардиальной области и парааортальных отделах у людей было впервые показано Джульет Хитон в 1979г, тогда как только в 2009г Sacks HS, et al. показали наличие маркеров бурых адипоцитов UCP-1, PRDM16 и PGC-1 α в ЭЖТ пациентов с ИБС, экспрессия которых была выше, чем в ПЖТ [10]. Впоследствии другие исследования молекулярного профиля ЭЖТ также подтвердили эти данные [14-16]. Более того, уровень маркеров термогенеза в ЭЖТ среди пациентов с ИБС выше относительно уровня лиц без коронарной патологии. В другом исследовании уровень UCP1 был обнаружен только в ЭЖТ, но не в ПЖТ в области сердца или других исследуемых локусах среди лиц с коронарным атеросклерозом [17]. В ПВЖТ также обнаружены UCP1-положительные адипоциты. В ПВЖТ UCP1 необходим для регуляции сосудистого тонуса и накопления атерогенных липидов в сосудистой стенке

[16, 18]. Данное открытие подтверждает важную роль не только ЭЖТ, но и ПВЖТ в атерогенезе. Однако потенциальная роль термогенной регуляции в развитии ССЗ на сегодняшний день до конца не изучена.

Среди термогенных стимулов кроме холодового воздействия, диеты и активных спортивных тренировок идентифицированы множество других агентов. Сердечные натрийуретические пептиды являются индукторами потемнения в адипоцитах как мышей, так и людей [19]. Кроме того, бежевый адипогенез способен индуцировать врожденные лимфоидные клетки типа 2 (ILC2), активируемые интерлейкином 33 (ИЛ-33). ILC2 в ЭЖТ содержится большое количество, превышающее уровень в ПЖТ. ILC2-клетки генерируют ИЛ-13 и повышают секреторную способность эозинофилов с высвобождением ИЛ-4, оба цитокина индуцируют бежевый адипогенез [20]. Недавно показано, что внеклеточные везикулы ЖТ, являющиеся новым способом межорганной и межклеточной коммуникации между ЭЖТ и сердечно-сосудистой системой, которые включают экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, также могут участвовать в потемнении белой ЖТ. Внеклеточные везикулы также включают микроРНК (miR). Показано, что некоторые из них играют важную роль в потемнении белой ЖТ. Например, miR-196a и miR-155 вызывают потемнение белой ЖТ во время воздействия холода и β -адренергической стимуляции [21].

Наличие UCP1-положительных адипоцитов в ЖТ сердца ассоциируют в большей степени с положительными эффектами. Термогенез и метаболически активный UCP1 влияют на локальный гомеостаз тканей, регулирует уровень жирных кислот, глюкозы, модулируют воспаление и окислительный стресс, влияют на экспансию ЖТ, и служат для защиты миокарда и коронарных сосудов от гипотермии, ишемии и гипоксии [10, 14].

В пользу этой теории свидетельствуют также данные различных исследований. Так, у пациентов с ИБС выявлена прямая связь уровня UCP1 с содержанием ХС ЛВП в сыворотке крови и обратная взаимосвязь большинства генов, участвующих в термогенезе с циркулирующим уровнем триацилглицеридов [11]. В нашем исследовании также обнаружена прямая зависимость между уровнем белка UCP1 в ЭЖТ пациентов с ИБС и содержанием ХС ЛВП в сыворотке крови. В связи с чем трансдифференцировка адипоцитов от коричневых к белым может быть еще одним механизмом, посредством которого дисфункциональные изменения в ЖТ сердца и сосудов стимулируют прогрессирование атеросклероза. Однако в исследования Ahmadi N, et al. показано, что увеличение бурых адипоцитов в ЭЖТ относительно белых не связано с прогрессированием коронарного атеросклероза у лиц с ИБС [22]. Согласно другим данным стимуляция термо-

генеза в ЭЖТ и ПВЖТ приводит к активации бурого адипогенеза, снижению экспрессии провоспалительных цитокинов, в то время как нокдаун генов термогенеза приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, CCL2/MCP1), каждый из которых вызывает воспаление в ЖТ и эндотелии [23]. Показано, что более высокая экспрессия мРНК *UCP1* в ЭЖТ может представлять собой защитный механизм против усиленной продукции активных форм кислорода (АФК) в условиях гипоксии и окислительного стресса при ИБС [15], в то время как увеличение АФК связано со сниженной экспрессией *UCP1* и других маркеров термогенеза в ЭЖТ пациентов с ИБС [12].

Результаты, полученные в нашем исследовании, отчасти согласуются с полученными ранее. Мы показали, что уровень *UCP1*-положительных адипоцитов в ЭЖТ был минимальным среди лиц с ИБС как в сравнении с другими локусами ЖТ, так и в сравнении с пациентами без атеросклероза КА, что может свидетельствовать о сниженной способности ЭЖТ к адаптивному термогенезу и уменьшении количества бежевых и бурых адипоцитов, обусловленных локальным воспалением ЖТ, окислительным стрессом, высоким уровнем АФК. В то время как белковая экспрессия *UCP1* в ПВЖТ пациентов с ИБС была максимальной в сравнении с другими локусами ЖТ и относительно лиц с ППС.

В исследовании Tang Y, et al., аналогично нашему, показано снижение экспрессии термогенных белков в ЖТ перикарда у пациентов с ИБС по сравнению с лицами без атеросклероза [24]. Согласно экспериментальным данным, прогрессирование атеросклероза ассоциировано с изменением фенотипа бурых адипоцитов в ЭЖТ на белый [16]. Kim S, et al. установили, что и ПВЖТ в области атеросклеротических бляшек может характеризоваться снижением экспрессии *UCP1* на поздней стадии атеросклероза, что также может быть связано с процессом "отбеливания" ЖТ [25]. Некоторые физиологические процессы (например, старение) и патологические состояния (инсулинорезистентность) и заболевания (ожирение) могут способствовать "отбеливанию" ЖТ, при котором бурые и бежевые адипоциты трансдифференцируются в белые, а экспрессия *UCP1* снижается. Подобная трансдифференцировка ассоциирована с повышенным образованием АФК у пациентов с ИБС, которые снижают функциональную активность кардиомиоцитов, в то время как транскриптом ЭЖТ характеризуется высоким уровнем маркеров воспаления [26]. В физиологических условиях в ЭЖТ, напротив, генерируется меньшее количество АФК, чем, например, в ПЖТ, однако при ИБС наблюдается обратная закономерность. Показано, что субпопуляция макрофагов, сосредоточенная вдоль симпатических нервных пучков в бурой ЖТ (сим-

патические нейрон-ассоциированные макрофаги, CX3CR1+), способна подавлять термогенез [27]. Взаимодействие между макрофагами и адипоцитами через интегрин $\alpha 4$ и VCAM-1 ингибирует бежевый адипогенез и приводит к связанному с воспалением "отбеливанию" ЖТ [20]. Провоспалительные цитокины, продуцируемые резидентными иммунными клетками в ЖТ (фактор некроза опухоли, ИЛ-1 β и др.) подавляют термогенез в ЖТ [20].

Таким образом, полученные нами результаты и литературные данные однозначно подтверждают наличие белковой экспрессии *UCP1* в адипоцитах ЖТ сердца, уровень которой зависит от локализации ЖТ и наличия атеросклеротического процесса в КА. Вместе с тем результаты исследований на сегодняшний день демонстрируют неоднозначные данные относительно экспрессии термогенина в ЖТ данной локализации среди пациентов с ИБС. Дальнейшие исследования позволяют идентифицировать роль эпикардального и периваскулярного *UCP1* в патогенезе атеросклероза и других ССЗ и механизмы регуляции его экспрессии. Принимая во внимание результаты современных исследований гипотеза о том, что *UCP1*-положительные адипоциты ЖТ сердца и сосудов могут служить терапевтической мишенью для модуляции функциональной активности ЖТ данной локализации, является жизнеспособной, однако необходимо более глубокое понимание термогенных свойств и их связи с процессом атерогенеза.

Ограничения исследования: 1) первым важным ограничением является сам дизайн исследования, в котором отсутствуют в качестве группы сравнения условно здоровые лица. Вследствие сложности получения образцов ЖТ у здоровых субъектов из изученных локусов ЖТ в исследование были включены пациенты с патологией клапанов сердца; 2) количество участников исследования; 3) наше исследование было сосредоточено на экспрессии *UCP1*, в то время как другие терморегуляторные молекулы (PRDM16, PGC-1 α и PPAR γ) также представляют большой интерес и требуют дальнейших исследований. Тем не менее нами была впервые оценена белковая экспрессия термогенина в ЭЖТ, ПЖТ, а также ПВЖТ, полученных от одного пациента как с атеросклеротическим поражением КА, так и без такового.

Заключение

В целом данные, полученные в ходе исследования, подтверждают гипотезу о защитной роли *UCP1* в ЖТ окружающей КА при ИБС, в то время как в ЭЖТ пациентов с коронарным атеросклерозом кардиопротективные эффекты *UCP1* снижены, что может быть обусловлено уменьшением количества *UCP1*-положительных адипоцитов и активацией адипогенеза белых адипоцитов. Регуляция термогенеза ЭЖТ и ПВЖТ при ССЗ может являться перспективной терапевтической тактикой по снижению объе-

мов ЖТ, с одной стороны, и коррекции дисфункциональных изменений в этих жировых депо, с другой стороны. Первые шаги в изучении регуляции термогенной активности ЖТ различными фармакологическими агентами (селективные β_3 -агонисты, гипогликемические препараты) в экспериментальных и клинических исследованиях демонстрируют поло-

жительные результаты, что открывает широкие перспективы по разработке эффективных стратегий лечения и профилактики ССЗ.

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

Литература/References

- Kwok KHM, Lam KSL, Xu A. Heterogeneity of white adipose tissue: molecular basis and clinical implications. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e215. doi:10.1038/emmm.2016.5.
- Ferrara D, Montecucco F, Dallegrì F, et al. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J Cell Physiol*. 2019;234(12):21630-41. doi:10.1002/jcp.28821.
- Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposits in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(3):51-63. (In Russ.) Брель Н.К., Груздева О.В., Кокков А.Н. и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3):51-63. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63.
- Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva YuA, et al. Epicardial adipose tissue: pathophysiology and role in the development of cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):254-63. (In Russ.) Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. и др. Эпикардальная жировая ткань: патофизиология и роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(4):254-63. doi:10.20538/1682-0363-2018-4-254-263.
- Haberka M, Machnik G, Kowalowska A, et al. Epicardial, paracardial, and perivascular fat quantity, gene expressions, and serum cytokines in patients with coronary artery disease and diabetes. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129:738-46. doi:10.20452/pamw.14961.
- Maniyadath B, Zhang Q, Gupta RK, et al. Adipose Tissue at Single Cell Resolution. *Cell Metab*. 2023;35(3):386-413. doi:10.1016/j.cmet.2023.02.002.
- Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, et al. Anatomical, physiological and functional diversity of adipose tissue. *Cell Metab*. 2018;27(1):68-83. doi:10.1016/j.cmet.2017.12.002.
- Roesler A, Kazak L. UCP1-independent thermogenesis. *Biochem J*. 2020;477:709-25. doi:10.1042/BCJ20190463.
- Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi:10.1080/21623945.2020.1870060.
- Sacks HS, Fain JN, Holman B, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94:3611-15. doi:10.1210/jc.2009-0571.
- Chechi K, Blanchard P-G, Mathieu P, et al. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease. *Int. J. Cardiol*. 2012;167:2264-70. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.008.
- Chechi K, Voisine P, Mathieu P, et al. Functional characterization of the Ucp1-associated oxidative phenotype of human epicardial adipose tissue. *Sci Rep*. 2017;7:15566. doi:10.1038/s41598-017-15501-7.
- Koenen M, Hill MA, Cohen P, et al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. 2021;128(7):951-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
- Huesca-Gomez C, Torres-Paz YE, Fuentevilla-Alvarez G, et al. Expressions of mRNA and encoded proteins of mitochondrial uncoupling protein genes (UCP1, UCP2, and UCP3) in epicardial and mediastinal adipose tissue and associations with coronary artery disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67(2):214-23. doi:10.20945/2359-399700000582.
- Wang J, Chen D, Cheng XM, et al. Influence of phenotype conversion of epicardial adipocytes on the coronary atherosclerosis and its potential molecular mechanism. *Am J Transl Res*. 2015;7(10):1712-23.
- Chechi K, Vijay J, Voisine P, et al. UCP1 expression associated gene signatures of human epicardial adipose tissue. *JCI*. 2019;4:e123618. doi:10.1172/jci.insight.123618.
- Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, et al. Adult Epicardial Fat Exhibits Beige Features. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98:E1448-E1455. doi:10.1210/jc.2013-1265.
- Chang L, Villacorta L, Li R, et al. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126:1067-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104489.
- Tran CM, Mukherjee S, Ye L, et al. Rapamycin Blocks Induction of the Thermogenic Program in White Adipose Tissue. *Diabetes*. 2016;65:927-41. doi:10.2337/db15-0502.
- Cohen P, Kajimura S. The cellular and functional complexity of thermogenic fat. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(6):393-409. doi:10.1038/s41580-021-00350-0.
- Doukbi E, Soghomonian A, Sengenès C, et al. Browning Epicardial Adipose Tissue: Friend or Foe? *Cells*. 2022;11(6):991. doi:10.3390/cells11060991.
- Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, et al. Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2310-4. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.182.
- Mu W, Qian S, Song Y, et al. BMP4-mediated browning of perivascular adipose tissue governs an anti-inflammatory program and prevents atherosclerosis. *Redox Biol*. 2021;43:101979. doi:10.1016/j.redox.2021.101979.
- Tang Y, He Y, Li C, et al. RPS3A positively regulates the mitochondrial function of human periaortic adipose tissue and is associated with coronary artery diseases. *Cell Discovery*. 2018;4:52. doi:10.1038/s41421-018-0041-2.
- Kim S, Lee E, Lee S, et al. Site-specific impairment of perivascular adipose tissue on advanced atherosclerotic plaques using multimodal nonlinear optical imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019;116:17765-74. doi:10.1073/pnas.1902007116.
- Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F, et al. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front. Immunol*. 2018;9:2031. doi:10.3389/fimmu.2018.02031.
- Aldiss P, Davies G, Woods R, et al. Browning' the cardiac and peri-vascular adipose tissues to modulate cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2017;228:265-74. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.074.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6, Кемерово, 650001, Россия; ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, 650056, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Acad. L.S. Barbarash Boulevard, 6, Kemerovo, 650001, Russia; Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Voroshilova str., 22a, Kemerovo, 650056, Russia.