

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57>
УДК 616.11/.127-018.26-056.257-073.43-8-06:616-008.9:616-092.9

Современные методы оценки эпикардальной жировой ткани

Т.Н. Василькова, Т.А. Мищенко

Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 54

Аннотация

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой депо висцерального жира сердца, обладающее высокой пластичностью и непосредственно контактирующее с миокардом и коронарными артериями. Эпикардальный жир (ЭЖ) является уникальным паракринным органом, тесно анатомически и физиологически связанным с миокардом. Исследования последних лет неоднократно подтвердили роль ЭЖ в прогрессировании заболеваний сердечно-сосудистой системы. Его накопление, измеренное с помощью новых неинвазивных методов визуализации, проспективно связано с началом и прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС) и фибрилляции предсердий. Настоящий обзор посвящен современным методам *in vivo* оценки ЭЖ.

Ключевые слова:	ожирение, эпикардальная жировая ткань, метаболический синдром.
Конфликт интересов:	авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Для цитирования:	Василькова Т.Н., Мищенко Т.А. Современные методы оценки эпикардальной жировой ткани. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(1):46–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57 .

Recent assessment methods of epicardial adipose tissue

Tatyana N. Vasilkova, Tatyana A. Mischenko

Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 54, Odesskaya str., Tumen, 625023, Russian Federation

Abstract

Epicardial adipose tissue (EAT) is a visceral depot of the heart fat, which has high plasticity and directly contact with the myocardium and coronary arteries. Epicardial fat is a unique paracrine organ closely anatomically and physiologically related to the myocardium. Recent studies have repeatedly confirmed the role of epicardial fat in the progression of the cardiovascular diseases. The accumulation of EAT, measured by using new non-invasive imaging techniques, is prospectively associated with the onset and progression of coronary heart disease (CHD) and atrial fibrillation. This review focuses on modern *in vivo* methods for assessing epicardial fat.

Keywords:	obesity, epicardial adipose tissue, metabolic syndrome.
Conflict of interest:	the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the content of this article.
Financial disclosure:	the work was carried out on the initiative of the authors without attracting funding.
For citation:	Vasilkova T.N., Mischenko T.A. Recent assessment methods of epicardial adipose tissue. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):46–57. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57 .

Введение

Исследования последних лет показали, что у лиц даже с нормальным индексом массы тела (ИМТ) присутствует риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, что подтверждается значительной (до 40%) распространенностью висцерального ожирения (ВО) у лиц с нормальным ИМТ и ишемической болезнью сердца (ИБС). У людей с нормальной массой тела и наличием ВО кардиоваскулярный риск выше в 2,75 раза, а риск смерти от всех причин – в 2,08 раза, чем у людей с нормальной массой тела без ВО [1]. Накопленные научные данные позволяют сделать вывод о том, что разные депо висцерального жира могут вносить свой особенный вклад в развитие эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) уникальна по своей анатомии и беспрепятственной близости к сердцу, имеет свой транскриптом и секретом, сильно отличающиеся от других жировых депо. ЭЖТ отличается от остальных жировых депо физиологическими и патологическими свойствами, которые варьируют в зависимости от ее локализации [2]. Таким образом, на сегодняшний день представляет практический интерес разработка алгоритмов измерения и оценки функциональной активности ЭЖТ с последующим включением в интерпретацию сердечно-сосудистого и метаболического рисков.

Роль эпикардиального жира в физиологии сердца в норме и при патологии

ЭЖТ, эпикардиальный жир (ЭЖ), представляет собой истинную висцеральную жировую ткань (ВЖТ) сердца. ЭЖТ расположена между миокардом и висцеральным перикардом и обычно находится в атриовентрикулярных и межжелудочковых бороздах сердца взрослого человека. ЭЖТ происходит из единой с миокардом закладки – спланхноплевральной мезодермы. ЭЖТ состоит из адипоцитов, ганглиев, нервов и воспалительных, стромоваскулярных и иммунных клеток [2, 3]. Между ЭЖТ и миокардом нет мышечной фасции, две ткани имеют общую микроциркуляцию. Отсутствие анатомического барьера позволяет создавать перекрестные взаимодействия между ЭЖТ и прилегающим миокардом [4]. Эпикардиальные адипоциты меньше адипоцитов в подкожных и других висцеральных жировых отложениях из-за большего количества преадипоцитов по сравнению со зрелыми адипоцитами. ЭЖТ составляет 20% массы сердца и 1% от общей жировой массы в физиологических условиях [5].

Физиологически ЭЖТ играет кардиопротекторную роль, обеспечивая механическую защиту, служит источником энергии для миокарда и одновременно буфером, защищающим от липотоксичности при избытке свободных жирных кислот (СЖК). ЭЖТ вырабатывает противовоспалительные адипокины, в частности адипонектин и аденомедуллин, обладающие антиатеросклеротическими и противовоспалительными свойствами [5]. Белок, связывающий жирные кислоты адипоцитов (также известный как FABP4), который высоко экспрессируется в ЭЖТ, участвует во внутриклеточном транспорте жирных кислот из ЭЖ в миокард [6]. Считается, что ЭЖТ обеспечивает прямой источник тепла для миокарда и защищает сердце во время неблагоприятных гемодинамических состояний, таких как ишемия или гипоксия. Недавние исследования показали, что ЭЖТ проявляет черты бежевого жира и экспрессирует разобщающий белок 1 (UCP-1) как на уровне мРНК, так и на уровне белка [7]. Однако этот термоген-

ный потенциал может быть утрачен с возрастом, появлением ожирения и развитием ИБС. С возрастом эпикардиальные адипоциты становятся более восприимчивыми к факторам окружающей среды, метаболическим и гемодинамическим факторам, которые постепенно изменяют функцию ЭЖТ с термогенеза на накопление энергии. Доля коричневых адипоцитов снижается в пользу однонездных белых адипоцитов у пожилых людей [8, 9].

Считается, что механизмы патологического воздействия ЭЖТ при увеличении ее объема опосредованы вазокринной или паракринной секрецией провоспалительных адипокинов и СЖК, чему способствует отсутствие фасций, разделяющих ЭЖТ и миокард [2]. Паракринная передача сигналов предполагает, что адипокины, продуцируемые ЭЖТ, диффундируют непосредственно через слои (адвентицию, медию и интиму) сосудистой стенки, а также интерстициальную жидкость для взаимодействия с гладкими мышцами [10]. Гипотеза вазокринной сигнализации подразумевает, что адипокины и СЖК напрямую попадают в *vasa vasorum* и транспортируются вниз по течению в артериальную стенку [11]. Но совсем недавно был обнаружен новый способ коммуникации с участием внеклеточных везикул (ВВ), содержащих различные цитокины и микроРНК.

В своей статье О. Shaihov-Teper и соавт. [12] продемонстрировали, что ЭЖТ способна воздействовать на ВВ, несущие провоспалительные, профибротические и проаритмические молекулы в предсердиях. Среди биоактивных молекул особого внимания заслуживают интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), адипонектин, ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), адреномедуллин, фосфолипаза A2, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), моноцитарный хемоаттрактивный белок 1 (MCP-1), оментин, лептин, висфатин, резистин [13]. Хотя некоторые из этих молекул, такие как адипонектин или оментин, обладают физиологически положительными эффектами, дисбаланс между защитными и вредными адипокинами, секретируемыми ЭЖТ, может участвовать в провоспалительном фенотипе, связанном с дисфункцией эндотелия и атерогенезом [14].

Следует отметить, что ЭЖТ неравномерно распределена по всему сердцу, и ее региональное распределение не является случайным. ЭЖТ, окружающая левое предсердие, отличается от ЭЖТ, инфильтрирующей коронарные артерии. Каждое локальное депо ЭЖТ имеет свой транскриптом и протеом и, следовательно, по-разному влияет на соседние структуры сердца [15].

На основании этих данных будет корректным рассматривать ЭЖТ как эндокринный орган с локальным влиянием на сердце.

Оценка ЭЖТ с помощью ультразвуковых методов исследования (УЗИ)

Методы визуализации являются неотъемлемой частью современной кардиологии. ЭЖТ можно оценить с помощью традиционных и новых методов [9]. Толщину ЭЖТ можно визуализировать и измерить с помощью стандартной 2D-эхокардиографии (ЭхоКГ).

В ряде исследований доказано, что толщина ЭЖТ – это суррогатный маркер общего объема ЭЖТ. Доказано, что толщина ЭЖТ, измеренная при ЭхоКГ, коррелирует с объемом абдоминального жира, определенным по мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [2]. Показана высокая корреляционная связь толщины ЭЖТ, из-

меренной с помощью ЭхоКГ, с объемом ЭЖТ, оцененным с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), с коэффициентом корреляции $r = 0,910$; $p = 0,001$ [15].

Также было выявлено, что увеличение объема ЭЖТ связано с увеличением объема абдоминальной жировой ткани, содержания триглицеридов в миокарде и печени, диагностированного с помощью магнитно-резонансной спектроскопии [16]. Количество ЭЖТ коррелирует с объемом жировых отложений в миокарде и печени, визуализируемых с помощью спектроскопии [17].

В методике, впервые предложенной и описанной G. Iacobellis и соавт. в 2003 г., толщина ЭЖТ при ЭхоКГ измерялась на свободной стенке правого желудочка (ПЖ) в парастернальной проекции как по длинной, так и по короткой оси. ЭЖТ обычно идентифицируют как эхо-негативное пространство между наружной стенкой миокарда и висцеральным слоем перикарда, но ЭЖТ также может проявляться как эхоплотное пространство, когда присутствует воспаление или большое количество ЭЖТ. Измерение ЭЖТ ПЖ было выбрано потому, что эта точка признана самой высокой абсолютной толщиной слоя ЭЖ, а парастернальные проекции по длинной и короткой оси позволяют наиболее точно измерить ЭЖТ ПЖ с оптимальной позиций для курсора. Даже когда отмечалась гипертрофия ПЖ, это не мешало измерению ЭЖТ [2].

Исследование оптимально проводить в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу (месту отхождения восходящей аорты). Однако гораздо большая толщина ЭЖТ может быть измерена справа от кольцевой плоскости аорты из-за крутого нисходящего изгиба свободной стенки ПЖ по мере приближения к проксимальному отделу восходящей аорты. Измерения следует проводить в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксируется среднее значение), рисунок 1.

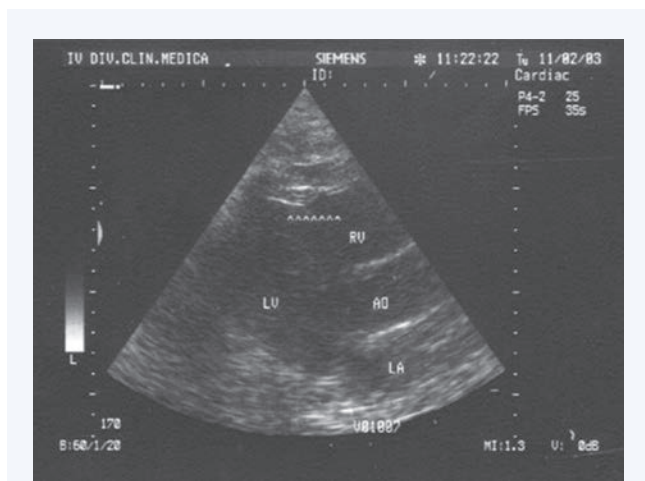


Рис. 1. Эхокардиографическое изображение эпикардиальной жировой ткани (белые стрелки) [17]

Fig. 1. Echocardiographic imaging of epicardial adipose tissue (white arrows) [17]

Т.Ю. Кузнецовой и соавт. (2017 г.) в качестве критерия эпикардиального (висцерального) ожирения указаны следующие значения толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) по данным ЭхоКГ: ≥ 5 мм для лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм для лиц от 45 до 55 лет, ≥ 7 мм для лиц старше 55 лет [18].

В исследовании, проведенном в 2016 г., ТЭЖ изучалась как предиктор сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, мозговой инсульт). По результатам многофакторного анализа, ТЭЖ, превышающая 6 мм (относительный риск 1,211, 95% ДИ 1,084–1,351; $p < 0,001$), была ассоциирована с развитием сердечно-сосудистого события, при этом на каждый 1 мм ТЭЖ увеличение риска составило 1,224 (95% ДИ 1,096–1,368; $P < 0,001$) [19].

У 72 пациентов с преобладающим центральным накоплением жировой ткани, имеющих по крайней мере два клинических и метаболических параметра метаболического синдрома, была показана более высокая толщина ЭЖТ по данным ЭхоКГ, чем у лиц с преимущественным периферическим распределением жира и без клинических или метаболических изменений. Было обнаружено, что толщина ЭЖТ имеет положительную линейную корреляцию с диастолическим артериальным давлением, инсулином натощак, холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозой и систолическим артериальным давлением. В этом же исследовании толщина ЭЖТ имела отрицательную линейную корреляцию с адипонектином плазмы и холестерином ЛПВП. Согласно множественному регрессионному анализу, диастолическое артериальное давление и уровень инсулина натощак были переменными, наиболее сильно коррелировавшими с толщиной ЭЖТ. В данном исследовании не было обнаружено корреляции с ЭЖТ и триглицеридами плазмы, С-реактивным белком, фибриногеном, частотой сердечных сокращений, мочевой кислотой или микроальбуминурией [17].

В метаанализе 2012 г. девяти исследований ЭхоКГ-толщины ЭЖТ у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и без него, объединившем 2027 субъектов, из которых 1030 имели МС, толщина ЭЖТ была значительно выше у пациентов с МС. Этот метаанализ показал, что пациенты с МС, как правило, были старше. Также было обнаружено, что разница в толщине ЭЖТ была более выраженной у неиспаноязычных белых субъектов, за которыми следовали латиноамериканцы, турки и азиаты [20, 21]. Следовательно, измерение ЭЖТ представляет собой эффективный подход к выявлению пациентов с высоким риском МС и его последствий.

В ряде исследований увеличение количества ЭЖТ было связано с увеличением массы левого желудочка (ЛЖ) и аномальной геометрией или субклинической дисфункцией ПЖ. У пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний масса ЛЖ коррелировала с толщиной ЭЖТ, измеренной с помощью ЭхоКГ. Это согласуется с результатами аутопсии, которые предполагают, что увеличение массы миокарда при гипертрофии как ЛЖ, так и ПЖ связано с пропорциональным увеличением массы ЭЖТ [2]. Увеличение массы ЛЖ и гипертрофия ЛЖ являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистой и общей смертности, поэтому можно предположить, что прирост ЭЖТ вызывает дополнительную нагрузку на оба желудочка, что может привести к гипертрофии ЛЖ. Такие инновационные методы, как ЭхоКГ с отслеживанием спеклов (Speckle Tracking Echocardiography – STE) и сердечно-сосудистый магнитный резонанс (CMR), позволили изучить сердечную механику, такую как напряжение, скручивание и синхронность сокращений, и выявить связь объема

ЭЖТ и тонких аномалий в сердечной структуре и сократительной способности. В исследовании с использованием STE увеличение толщины ЭЖТ ассоциировалось с продольной деформацией, диссинхронией ЛЖ, циркулярной диссинхронией ЛЖ и скручиванием ЛЖ [22].

Ультразвуковая оценка толщины ЭЖТ имеет несколько несомненных преимуществ, но также и некоторые ограничения. Из положительных свойств ультразвукового исследования (УЗИ) в оценке ЭЖТ можно выделить простоту, безопасность, доступность широкому кругу медицинских учреждений, быстроту исполнения и хорошую воспроизводимость, возможность безопасной многократной оценки толщины ЭЖТ в динамике как маркера эффективности проводимой терапии. Из недостатков следует отметить то, что УЗИ обеспечивает линейное измерение, а не объемное. Результаты ультразвукового обследования операторозависимы, что может повлиять на воспроизводимость. Кроме того, с помощью ультразвука невозможно визуализировать ЭЖТ, расположенную в атриовентрикулярной борозде, или ЭЖТ периатриальной, перикоронарной локализации. У пациентов с тяжелым ожирением и МС может быть плохое акустическое окно, не позволяющее оптимально визуализировать толщину ЭЖТ. В недавних исследованиях было установлено, что показатель плотности ЭЖТ, измеренный с помощью компьютерной томографии (КТ), также является маркером воспаления жировой ткани и потенциальным предиктором ИБС [23]. Однако метод КТ является более дорогостоящим, чем ЭхоКГ, он сопряжен с лучевой нагрузкой на больного.

Мультиспиральная компьютерная томография в оценке эпикардиального жира

МСКТ с контрастным усилением и без контрастного усиления используется для количественной оценки ЭЖТ [23]. Сочетание высокого пространственного разрешения, объемного охвата всего сердца и растущей доступности инструментов программного анализа делает использование КТ идеальным для измерения ЭЖТ.

МСКТ органов грудной клетки без контрастирования позволяет определить толщину ЭЖТ (тЭЖТ) и ее объем, измерять региональное расположение ЭЖТ (т. е. периатриальное, перикоронарное), оценить плотность ЭЖТ в единицах Хаунсфилда, измерять толщину и объем перикардиальной жировой ткани. При полуавтоматическом измерении производится расчет объемов через несколько контрольных срезов. Жир внутри перикарда классифицируется как ЭЖ, а в пределах внутренней грудной ямки как перикардиальный. При определении ЭЖТ с помощью КТ воспроизводимость составляет $\geq 0,98$ при проведении исследования на одном и том же аппарате. Инструменты искусственного интеллекта (ИИ), использующие подход глубокого обучения, применяемые к КТ, позволяют ускорить первые этапы предварительной обработки изображений и улучшить количественную оценку и объемную сегментацию ЭЖТ [24].

Радиомика – перспективный метод получения количественных данных из диагностических изображений, который может применяться для ранней диагностики и прогнозирования при различных заболеваниях сердца. В исследовании Е.В. Попова и соавт. (2021) [25], включавшем 68 пациентов с ИБС и 15 пациентов контрольной группы, на бесконтрастных КТ-изображениях сердца определяли радиомические характеристики ЭЖТ с по-

мощью программного обеспечения 3D-Slicer и модуля SlicerRadiomics (версия 4.10.2). Сравнительный анализ радиомических показателей ЭЖТ у пациентов с ИБС и пациентов контрольной группы показал наличие статистически значимых различий: высокий уровень серого (high gray level emphasis – HGLE) 28,05 (26,51; 29,32) и 30,03 (29,45; 30,49), отклонение уровня серого (gray level variance – GLV) 1,89 (1,78; 1,99) и 2,36 (2,30; 2,48), размер зоны неоднородности (size zone nonuniformity – SZN) соответственно, для всех показателей $p < 0,001$.

J. Ilyushenkova и соавт. (2022) [26] продемонстрировали, что у больных с изолированной фибрилляцией предсердий (ФП) 45 из 93 рассчитанных рентгенологических признаков, объем и затухание ЭЖТ достоверно различались между пациентами с изолированной ФП и лицами без аритмии. При многофакторном регрессионном анализе в подгруппах пациентов с рецидивом и без рецидива ФП только нормированная неоднородность уровня серого (gray level nonuniformity normalized – GLSZM) была независимым предиктором рецидива ФП (ОШ 1,0027; 95% ДИ 1,0009–1,0044; $p = 0,002$). Данные ROC-анализа показали, что GLSZM $> 1227,4$ указывает на высокую вероятность рецидива ФП в течение 12 мес. (чувствительность 89,4%, специфичность 70,8%, AUC: 0,809; $p = 0,001$).

Плотность ЭЖТ является маркером как ЭЖТ, так и общего воспаления. Индекс КТ-плотности (радиоденсивности) ЭЖТ находится в диапазоне от -45 до -195 HU, где меньшее отрицательное значение означает более высокую плотность. Существуют различия в характеристике индекса радиоденсивности ЭЖТ в зависимости от наличия или отсутствия йодсодержащего контраста и воспалительного статуса. Рентгенографическая плотность жира определяется гипертрофией, гиперплазией и фиброзом адипоцитов, которые противоположно влияют на затухание сигнала КТ от жира. Гипертрофические и гиперпластические жировые отложения обычно имеют низкую плотность [27]. Повышенная плотность ЭЖТ, зарегистрированная у пациентов с ИБС или тяжелой формой COVID-19, может быть вызвана воспалением и фиброзом [28].

Преимущества МСКТ в оценке ЭЖТ и сердечно-сосудистого риска неоднократно подтверждались в исследованиях. В метаанализ, проведенный с января 2000 по май 2022 гг., было включено в общей сложности 21 исследование, выполненное на 4975 субъектах, из которых у 2377 была диагностирована ИБС, а остальные 2598 были отнесены к группе без ИБС. Субъекты в группе ИБС были дополнительно разделены на группу больных с тяжелыми стенозами коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$, $n = 846$) и группу легкого/умеренного стеноза (стеноз $< 50\%$, $n = 577$). Как объем, так и толщина ЭЖТ в группе ИБС были больше по сравнению с группой без ИБС ($p < 0,00001$). Толщина ЭЖТ оценивалась по данным МСКТ. При этом группа с тяжелыми стенозами коронарных артерий имела больший объем и толщину ЭЖТ по сравнению с группой с легким/умеренным стенозом ($p < 0,001$). Таким образом, увеличение толщины ЭЖТ у пациентов с ИБС было связано с тяжестью заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что ЭЖТ является новым предиктором и потенциальной терапевтической мишенью для ИБС [29].

В когортном исследовании Heinz Nixdorf Recall [30] частота фатальных или нефатальных коронарных событий значительно увеличивалась на квартиль увеличения

объема ЭЖТ. Исследование MESA [31] (и другие крупные популяционные исследования) показали независимую связь между объемом ЭЖТ и частотой серьезных неблагоприятных сердечных событий.

По сравнению с общим кардиальным ожирением локальное накопление жира вокруг коронарных артерий может иметь более прямое влияние на ИБС. В работе G. Maimaituxun и соавт. (2018) [32] исследователи сравнили значимость толщины локальной ЭЖТ и общий объем жировой ткани сердца в прогнозе ИБС (рис. 2). В общей сложности 197 последовательных пациентов были обследованы при помощи 320-срезовой МСКТ коронарографии и были разделены на группы с ИБС (стеноз 1 ветви коронарной артерии $\geq 50\%$) и без ИБС. Толщина ЭЖТ измерялась в области правой коронарной артерии (ПКА), левой передней нисходящей артерии (ЛПНА) и левой огибающей артерии (ЛОА). Хотя толщина ЭЖТ

ПКА и ЭЖТ ЛОА не различалась между двумя группами, толщина ЭЖТ ЛПНА была больше в группе ИБС, чем в группе без ИБС ($5,45 \pm 2,16$ против $6,86 \pm 2,19$ мм, $p < 0,001$). В многофакторном анализе толщина ЭЖТ ЛПНА была тесно связана с наличием ИБС ($r = 0,276$; $p < 0,001$) и степенью стенозирования коронарных артерий по шкале Gensini ($r = 0,239$; $p < 0,001$).

При множественном регрессионном анализе оценка риска Framingham в сочетании с толщиной ЭЖТ ЛПНА была сильным предиктором ИБС (скорректированный $r^2 = 0,121$; $p < 0,001$). На основании этих данных авторы сделали вывод о том, что толщина локальной жировой ткани, окружающей переднюю межжелудочковую ветвь, является простым и полезным суррогатным маркером для оценки наличия, тяжести и распространенности ИБС независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска.

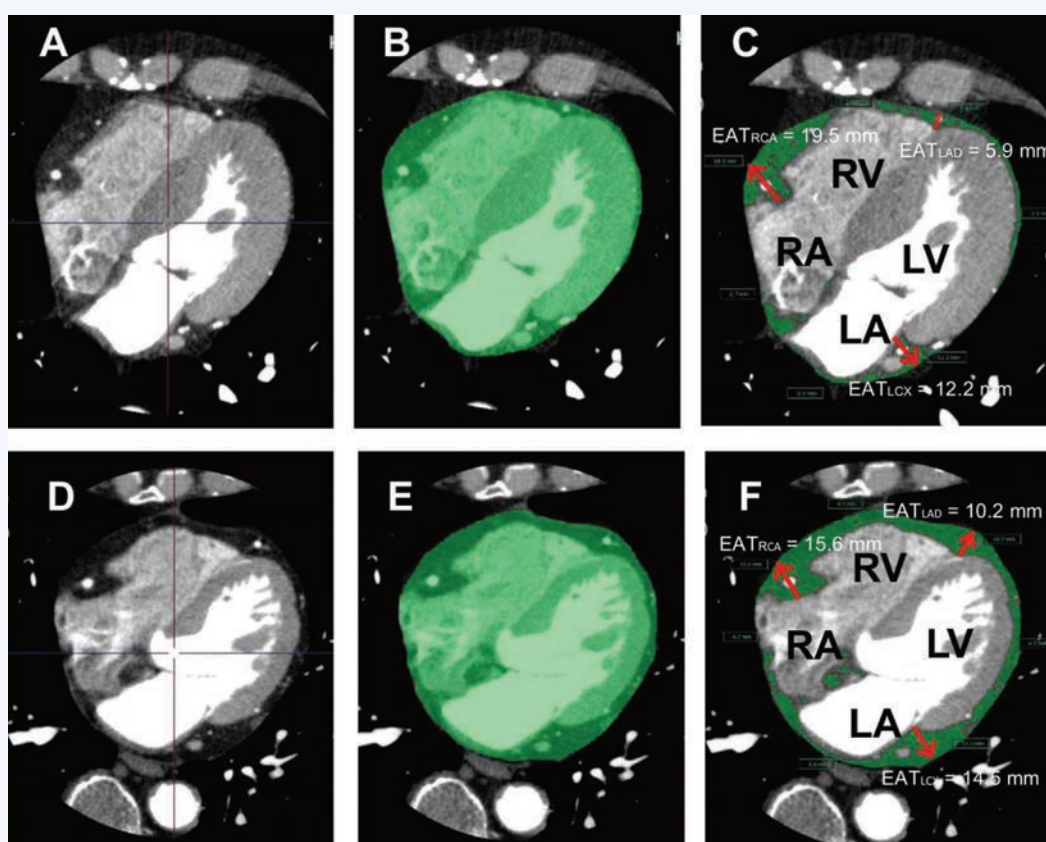


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография сердца. Оценка локальной толщины эпикардиальной жировой ткани [32]
Fig. 2. Multispiral computed heart tomography. Measurements of local epicardial adipose tissue thickness [32]

Сосудистое воспаление является ключевым компонентом атеросклеротического процесса и, как было показано, вызывает молекулярные, транскрипционные и структурные изменения в периваскулярном жире. Инновационная методика анализа КТ-коронароангиограмм включает оценку индекса (CT fat attenuation index FAI), представляющего собой меру плотности ЭЖТ, выраженную в единицах Хаунсфилда (HU). Данный инструмент визуализации измеряет взвешенные 3D-градиенты затухания ЭЖ в периваскулярном пространстве, путем использования алгоритмов ИИ, обеспечивающих точные

и воспроизводимые измерения затухания в 1-миллиметровых 3D-слоях ЭЖТ вокруг артериальной стенки человека. FAI отражает транскрипционные, метаболические и фенотипические изменения в периваскулярном жире. FAI может дать информацию о локальном воспалении коронарных артерий, уязвимости бляшек и прогнозировать раннюю субклиническую стадию ИБС *in vivo*. [33]. В исследовании CRISP-КТ пациенты с самыми высокими значениями FAI коронарных сосудов имели значительно более высокий риск смертности от всех причин и сердечной смертности [34].

При ИБС увеличение объема жировой ткани миокарда и сосудов ассоциировано с массивным кальцинозом. Уровень кальция в коронарных артериях (кальциевый индекс – КИ) > 10 связан с более высоким объемом ЭЖТ, что может предсказывать риск атеросклероза с чувствительностью и специфичностью 72 и 70% соответственно [35]. В исследовании Н.К. Брель и соавт. (2020 г.), включавшем 125 пациентов с ИБС, кальциноз коронарных артерий выявлен у 95,2% обследованных. При массивном кальцинозе отмечены более высокие показатели толщины ЭЖТ ПЖ и ЛЖ, толщины перикардиальной жировой ткани на уровне ствола левой коронарной, передней нисходящей, огибающей артерий [36]. В исследовании EPICHEART высокие значения объема ЭЖТ были независимо связаны с высоким показателем КИ у мужчин, но не у женщин [37]. В когортном исследовании Heinz Nixdorf Recall большой объем ЭЖТ был ассоциирован с прогрессированием кальцификации коронарных артерий, особенно у молодых (возраст < 55 лет) людей и у лиц с ожирением 1-й степени [38].

Магнитно-резонансная томография в оценке эпикардиального жира

С помощью МРТ объем ЭЖТ измеряется в двух проекциях: из трансверсальной четырехкамерной позиции и из позиции короткой оси сердца. Объем ЭЖТ вычисляется сложением тЭЖТ, измеренной по длинной и короткой оси. С помощью МРТ ЭЖТ может быть охарактеризована линейной толщиной в различных участках миокарда (рис. 3) или общим объемом (рис. 4). В ряде исследований с помощью МРТ проводилось измерение линейной тЭЖТ в атриовентрикулярной борозде — месте его наибольшего скопления. Измерения на МРТ изображении выполняются в конце диастолы в горизонтальном срезе по длинной оси сердца. Толщина ЭЖТ определяется на участке максимального скопления жира от миокарда перпендикулярно перикарду. Также можно измерять внутри-миокардиальное содержание липидов с помощью H-магнитно-резонансной спектроскопии.

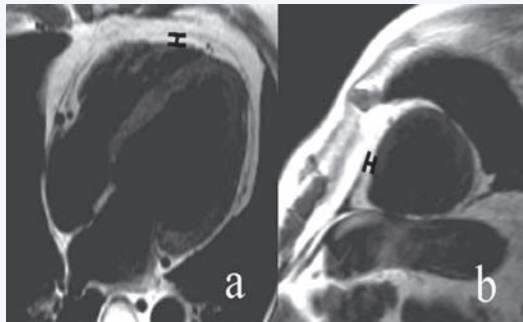


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Измерение толщины эпикардиальной жировой ткани [15]
Fig. 3. Magnetic resonance imaging. The epicardial adipose tissue thickness measurement [15]

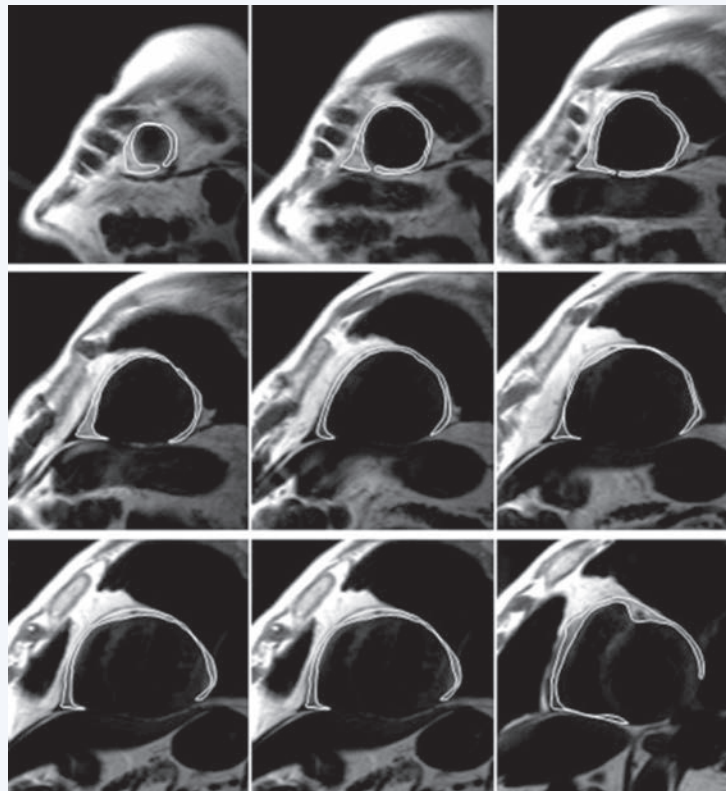


Рис. 4. МРТ. Измерение объема эпикардиального жира [15]
Fig. 4. Magnetic resonance imaging. The measurement of epicardial fat volume [15]

Современные методы оценки бурой жировой ткани

Стандартизированные и воспроизводимые неинвазивные методы визуализации для оценки массы и активации бурой жировой ткани (БЖТ) могут значительно помочь в мониторинге терапевтического прогресса, связанного с БЖТ. В отличие от белой жировой ткани, бурые адипоциты имеют отличительные особенности, включая многокамерные липидные капли, большое количество митохондрий и высокую экспрессию разобщающего белка-1 (UCP-1), а также обильную капиллярность. Эти гистологические характеристики дают возможность дифференцировать БЖТ от белой с использованием методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), МРТ, флуоресцентная визуализация в ближней инфракрасной области (NIRF) и УЗИ [39].

ПЭТ является наиболее часто используемым методом визуализации для оценки БЖТ. На поверхности адипоцитов БЖТ экспрессируются β 3-адренорецепторы, их активация приводит к усилению внутриклеточного метаболизма и теплопродукции, обеспечивая возможность визуализации. ПЭТ-трассеры, нацеленные на БЖТ, были разработаны в соответствии с ее уникальными характеристиками, включая плотную упаковку митохондрий, высокую метаболическую активность и высокую экспрессию уникальных белков, таких как разобщающий белок-1 (UCP-1) и белок-транслокатор (TSPO).

18-ФДГ-ПЭТ-КТ (ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ), совмещенная с КТ) в настоящее время является наиболее часто используемым и хорошо зарекомендовавшим себя методом визуализации активированной БЖТ у человека. Проникая в адипоцит через GLUT-переносчики, 18F-ФДГ претерпевает превращение в ФДГ-6-фосфат, который аккумулируется в цитоплазме, отражая степень выраженности энергозатратных процессов. Однако 18-ФДГ-ПЭТ-КТ не может обнаружить массу БЖТ

без стимуляции, включая холодовую температуру и медикаментозное лечение. В ранних исследованиях использовалась холодовая проба, когда испытуемых помещали в помещение с пониженной температурой воздуха, чем достигалась стимуляция теплопродукции, в первую очередь за счет липолиза БЖТ.

Существенным ограничением данного подхода являлась его нестандартизованность. Применение неселективных (норадреналин и адреналин) и неселективных (мирабегрон) агонистов β 3-адренорецепторов решило данную проблему [40]. Исследования с 18-фтор-дезоксиглюкозой у людей были стандартизованы в критериях BARCIST 1.0 для количественной оценки БЖТ. Хотя 18-ФДГ-ПЭТ-КТ может обнаруживать метаболическую активность ЭЖТ, этот метод не является экономически эффективным или легкодоступным. [41]. Метод сопряжен с воздействием ионизирующего излучения на пациентов и требует наличия дорогостоящего оборудования. Кроме того, обнаружение БЖТ невозможно без стимуляции (холодовой активации в течение 2 ч или индукции β 3-адреномиметиком), а поглощение 18-ФДГ миокардом препятствует обнаружению бурой ЭЖТ [42].

В проспективном исследовании с повторным тестированием, выполненном в 2019 г., оценивалась воспроизводимость нескольких важных количественных показателей БЖТ висцеральных депо. После холодовой активации 24 субъекта были обследованы при помощи ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с использованием 18F-фтордезоксиглюкозы. Повторная визуализация происходила в течение 14 дней по идентичному протоколу. Объемы БЖТ сильно коррелировали между сеансами ПЭТ/КТ (коэффициент внутриклассовой корреляции [ICC], 0,85) и ПЭТ/МРТ (ICC, 0,82). Большая продольная вариабельность показателей БЖТ, вероятно, была связана с биологическими факторами, присущими БЖТ, метаболическими колебаниями всего тела или временными различиями в эффективности холодовой активации, а не факторами визуализации (рис. 5) [43].

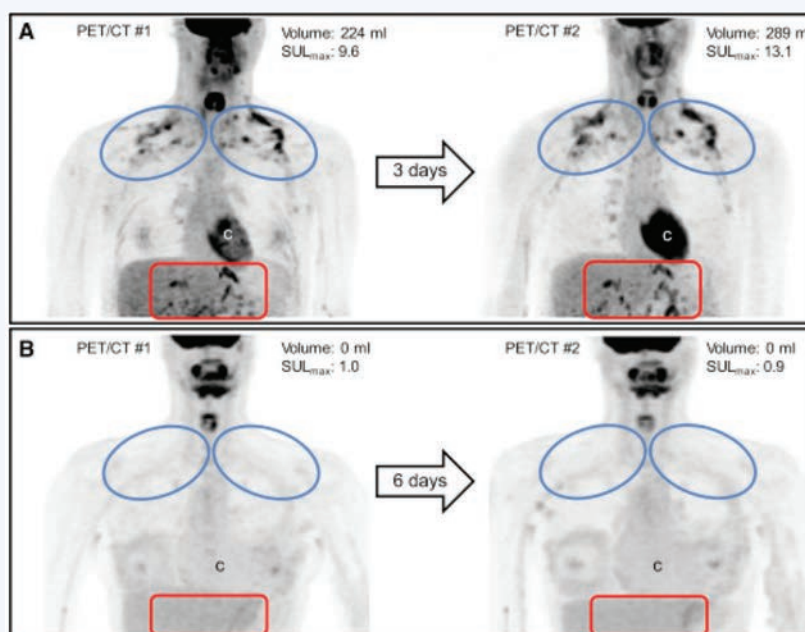


Рис. 5. ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ. Визуализация бурой жировой ткани [43]
Fig. 5. 18-FDG-PET/CT. Visualization of brown adipose tissue [43]

Будущие исследования с использованием этих показателей визуализации для отслеживания реакции БЖТ на вмешательства должны учитывать эту вариацию при рассмотрении размера выборки и критериев ответа. Кроме того, следует отметить, что накопление 18ФДГ не дает информации об общем окислительном метаболизме БЖТ, но использование в качестве радиофармпрепаратов меченных жирных кислот и индикаторов на основе кислорода может предоставить недостающую информацию [44].

Радиофармпрепараты для ПЭТ, включая 14(R,S)-[18F] фтор-6-тиагептадекановую кислоту [поглощение незатерифицированных жирных кислот (NEFA)] [44], 11-С-ацетат (окислительная активность) [45] и 15O-O₂ (оценка потребления БЖТ) [46], которые вовлекаются в метаболизм БЖТ, также использовались для обнаружения активации БЖТ. Их накопление в БЖТ увеличивалось после воздействия холода. Интересно, что в отличие от ПЭТ-изображения с 18F-ФДГ, накопление в сердце 18F-FBnTP (18F-фторбензилтрифенилфосфония) [47] обратно коррелировало с активацией БЖТ. Сообщается, что FF-DA (аналог дофамина) способен визуализировать БЖТ в термонеutralных условиях; однако не было исследовано, будет ли его поглощение в БЖТ зависеть от холода или лекарственной стимуляции.

J. Yang и соавт. в 2017 г. обнаружили, что комбинация 64CuCl₂ с одобренным FDA лекарством от алкоголизма, дисульфирамом (64 Cu-Dis), обеспечивает значительную высокую контрастность для БЖТ. Мишенью для препарата является транспортный белок, расположенный на внешней митохондриальной мембране. Важно отметить, что на высокое поглощение 64 Cu-Dis БЖТ не влияла активация БЖТ [48].

Магнитно-резонансная томография в оценке бурой жировой ткани

По сравнению с ПЭТ и ОФЭКТ МРТ является более привлекательным методом исследования БЖТ, позволяющим без воздействия на пациента ионизирующего излучения изучить объем и функцию БЖТ.

Уникальная структура БЖТ с многокамерными каплями масла, плотными митохондриями и обильными капиллярами обеспечивает уникальную основу для МРТ для выборочного изображения БЖТ с помощью различных механизмов создания контраста изображения. Сообщается, что МРТ может отображать распределение, структуру и функцию БЖТ с помощью различных протоколов записи. МРТ с химическим сдвигом, такая как картирование жировой фракции и T2*-взвешенное картирование, позволяла измерять объем БЖТ, в то время как МРТ, зависящая от уровня кислорода в крови (blood oxygen level dependent, BOLD), МРТ с гиперполяризованным ксеноном и МРТ с контрастным усилением использовались для оценки функции БЖТ. Для изучения метаболической активности БЖТ с помощью BOLD MRI можно было измерить эффекты оксигенации БЖТ [49]. МРТ с контрастным усилением может измерять перфузию БЖТ [50].

МРТ с химическим сдвигом позволила одновременно картировать жировую фракцию протонной плотности (PDFF) и T2* для жировой ткани (рис. 6). Сообщалось о БЖТ с более низкой PDFF и более коротким T2* по сравнению с белой жировой тканью [51]. МРТ с химическим сдвигом широко применялась для дифференциации БЖТ от белой жировой ткани; однако остается неясным,

могут ли PDFF и T2* МРТ оценивать объем БЖТ независимо от активации.

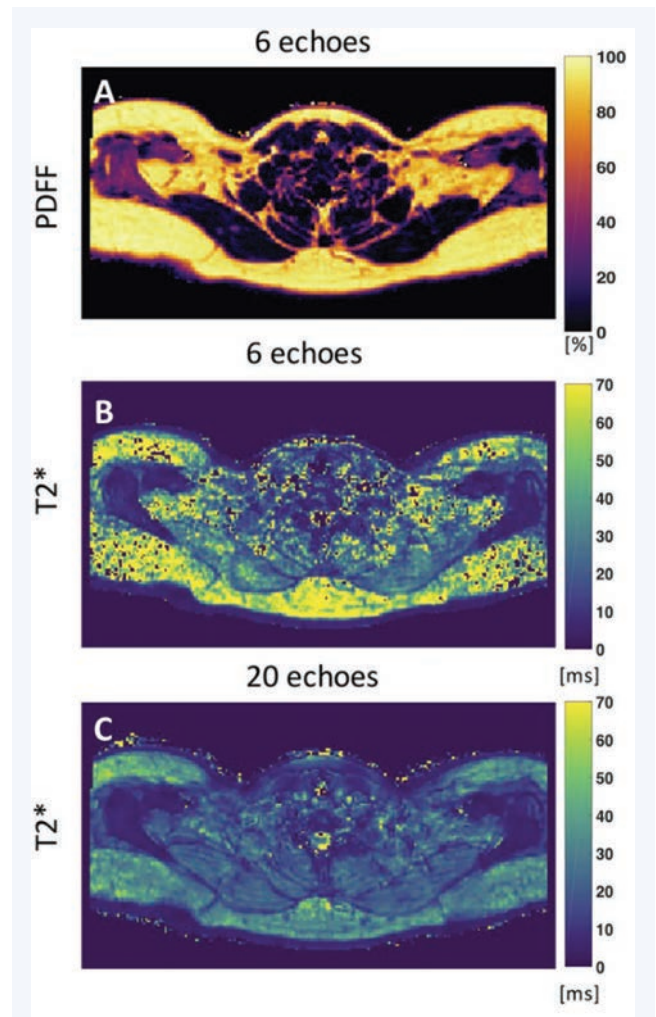


Рис. 6. МРТ. PDFF и T2* изображения надключичной бурой жировой ткани [51]

Fig. 6. Magnetic resonance imaging. PDFF and T2 images of supraclavicular brown adipose tissue [51]

Кроме того, для визуализации БЖТ разрабатываются новые методы, такие как спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (NIRS) и инфракрасная термография (infrared thermography, IRT). Эти два метода относительно недороги, и для методов NIRS не требуется холодового воздействия, хотя оба они, и особенно IRT, не могут оценить общий объем БЖТ [52].

Возможности спектроскопии в ближней инфракрасной области (Near-infrared spectroscopy, NIRS) в дифференцировке бурой жировой ткани

В отличие от ПЭТ и МРТ флуоресцентная визуализация в ближней инфракрасной области (NIRS) нерадиоактивна, проста в использовании и относительно недорога, и эти преимущества делают ее более подходящей для крупномасштабных доклинических исследований на животных.

Два метода спектроскопии в ближней инфракрасной области (NIRS) обычно использовались для мониторинга

га свойств БЖТ: спектроскопия в ближней инфракрасной области с временным разрешением (Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy, NIRTRS), нацеленная на оксигенированный и деоксигенированный гемоглобин, спектроскопия в ближней инфракрасной области с непрерывной длиной волны (near-infrared continuous-wave spectroscopy, NIRcws), которая измеряет относительные изменения оксигенации в ткани [53]. Методы NIRS использовались для оценки изменений метаболических характеристик БЖТ человека, включая оксигенированный гемоглобин, деоксигенированный гемоглобин, общий гемоглобин, насыщение гемоглобина кислородом и приведенный коэффициент рассеяния при различных стимуляциях и после термогенной пищевой добавки [54].

М.Г. Kolonin и соавт. (2006) выполнили скрининг с комбинаторной библиотекой пептидов у мышей и охарактеризовали пептид, который может избирательно связываться с сосудистым эндотелием БЖТ [55]. Визуализация *in vivo* с использованием пептидной пробы 3, меченной инфракрасной флуоресцирующей меткой IRDye800 (PEP3-IRDye800), показала накопление в БЖТ, сигнал увеличивался после обработки холодом.

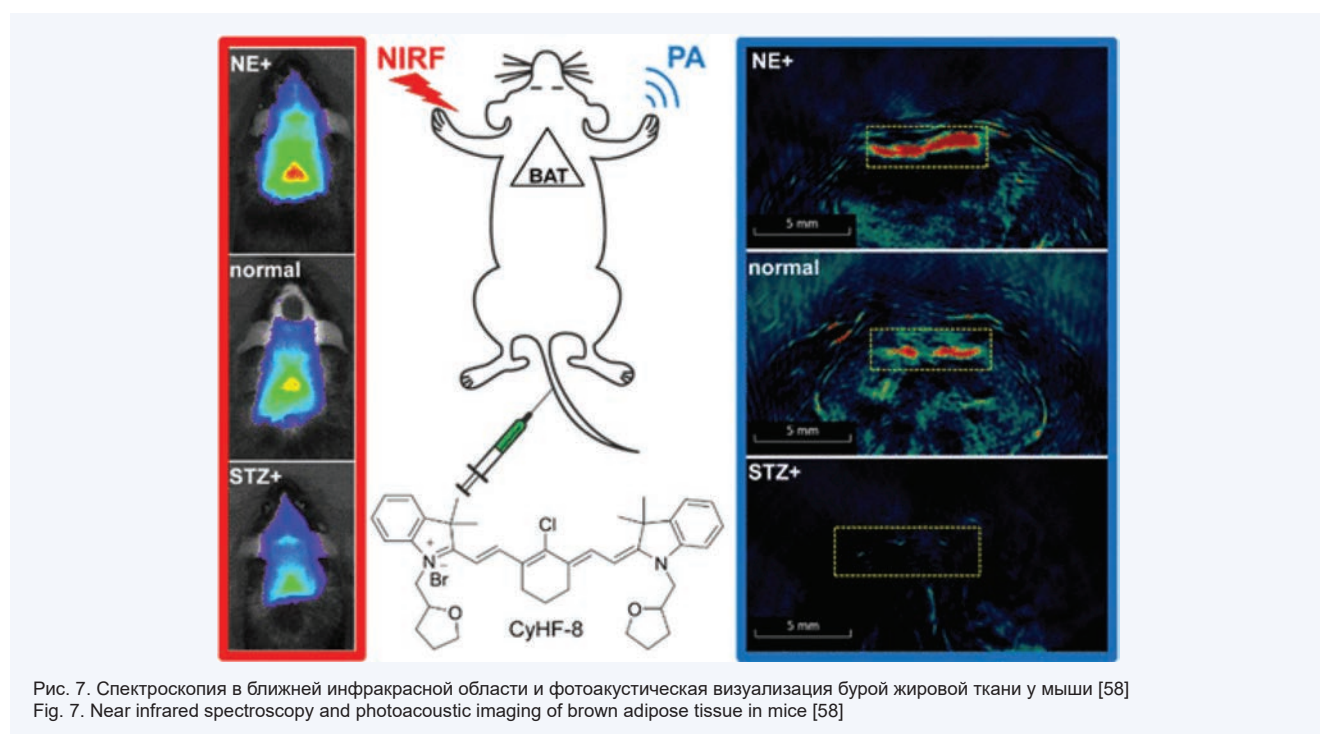
Х. Zhang и соавт. в 2015 г. обнаружили два аналога куркумина (CRANAD-2 и -3), которые имеют относительно

высокое поглощение в БЖТ. После дальнейших структурных модификаций CRANAD-29 был подтвержден за его превосходную способность к визуализации БЖТ. Данные *in vivo* показали, что CRANAD-29 может обнаруживать активацию БЖТ при воздействии холода [56].

Возможности инфракрасной термографии (ИРТ) для оценки термогенеза БЖТ изучаются с 2012 г. Термогенез БЖТ при различных стимуляциях, включая воздействие холода, инъекцию капсиноидов, психологический стресс и пероральный тест на толерантность к глюкозе, контролировали с помощью ИРТ в отдельных исследованиях [36]. Результаты показывают, что ИРТ является многообещающим методом для обнаружения активации БЖТ.

Биолюминесцентная и фотоакустическая визуализация бурой жировой ткани

Х. Zhang и соавт. (2013) сообщили, что люминесцентная визуализация Черенкова с 18 F-FDG может использоваться для мониторинга активации БЖТ в различных условиях [57]. W. Li и соавт. (2020) указали, что гептаметиновый краситель CyHF-8 способен неинвазивно выявлять межлопаточную БЖТ как с помощью NIRS, так и с помощью фотоакустической визуализации (photoacoustic imaging) PAI (рис. 7) [58].



А.Н. Henkin и соавт. (2012) сообщили, что зонд для биолюминесцентной визуализации FFA-SS-luc, конъюгат длинноцепочечных жирных кислот и люциферина светлячка, можно использовать для биолюминесцентной визуализации БЖТ и для мониторинга поглощения жирных кислот при активации БЖТ [59].

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (Contrast Enhanced Ultrasound, CEUS)

Ультразвуковое исследование с контрастным усилением (CEUS) является привлекательным подходом для оценки БЖТ из-за его относительно низкой стоимости,

отсутствия воздействия ионизирующего излучения, а также широкой доступности оборудования в клинических условиях. Преимущества делают его потенциальным методом визуализации для лонгитюдных исследований, включающих фармакологические вмешательства или естественное течение болезни.

М. Clerte и соавт. (2013) продемонстрировали применимость CEUS для оценки как массы БЖТ, так и кровотока БЖТ при стимуляции. При активации симпатической нервной системой БЖТ увеличивает расход энергии на выработку тепла. Контрастное УЗИ может оценить кровоток БЖТ и измерить перфузируемый объем органа

и, следовательно, его массу [60]. В данной работе контрастное УЗИ БЖТ (линейный датчик 14 МГц) проводи-

лось до и после стимуляции БЖТ норадреналином (НЭ) (рис. 8).

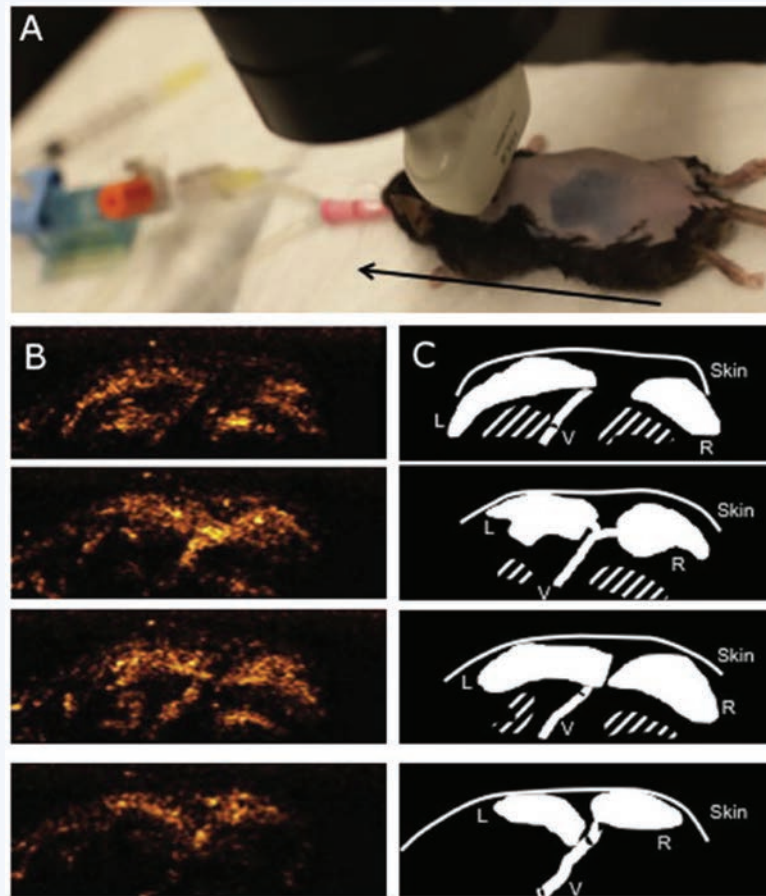


Рис. 8. Визуализация бурой жировой ткани с помощью ультразвукового исследования с контрастным усилением [60]
Fig. 8. Visualization of brown adipose tissue using contrast-enhanced ultrasound [60]

Были получены кривые восполнения БЖТ, кровоток оценивался произведением плато и наклона кривой. Кроме того, после стимуляции НЭ были получены последовательные двумерные изображения перфузируемой БЖТ с интервалом в 1 мм, которые использовались для оценки объема и массы БЖТ. Масса БЖТ, определенная с помощью контрастного ультразвука у мышей, коррелировала с массой БЖТ, полученной при вскрытии ($r_2 = 0,83$; $p < 0,001$).

Закключение

Модификация толщины ЭЖТ путем снижения веса и фармакологической терапии имеет терапевтическое значение при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете 2-го типа и МС. ЭЖТ представляет собой измеримую, модифицируемую потенциальную терапевтическую мишень, которая коррелирует с висцеральным ожирением.

Литература / References

1. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(21):1925–1932. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.068.

Измерение ЭЖТ с помощью трансторакальной ЭхоКГ является экономически эффективным, легкодоступным, точным и воспроизводимым методом, который может учитываться в оценке сердечно-сосудистого риска. Визуализация ЭЖТ однажды может послужить полезным диагностическим инструментом для стратификации риска МС и связанных с ним состояний, включая апноэ во сне, мерцательную аритмию, инсульт, деменцию, различные виды рака; и остеопороз.

БЖТ в висцеральных депо можно обнаружить с помощью различных методов визуализации. Однако отсутствие неинвазивных методов количественного определения массы БЖТ *in vivo* по-прежнему является одним из препятствий в исследованиях. Требуется разработка новых методов визуализации, нацеленных на стабильно экспрессируемые биомаркеры в БЖТ и оптимизацию существующих подходов, для их применения в клинических целях.

2. Iacobellis G., Bianco A.C. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol. Metab.* 2011;22(11):450–457. DOI: 10.1016/j.tem.2011.07.003.
3. Rabkin S.W. Epicardial fat: Properties, function and relationship to obesity. *Obes. Rev.* 2007;8(3):253–261. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00293.x.

4. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005;2:536–543. DOI: 10.1038/ncpcardio0319.
5. Doukbi E., Soghomonian A., Sengenès C., Ahmed S., Ancel P., Dutour A. et al. Browning epicardial adipose tissue: friend or foe? *Cells.* 2022;11(6):991. DOI: 10.3390/cells11060991.
6. Vural B., Atalar F., Ciftci C., Demirkan A., Susleyici-Duman B., Gunay D. et al. Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome. *Cardiovasc. Pathol.* 2008;17(6):392–398. DOI: 10.1016/j.carpath.2008.02.006.
7. Sacks H.S., Fain J.N., Holman B., Cheema P., Chary A., Parks F. et al. Uncoupling protein-1 and related mRNAs in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94:3611–3615. DOI: 10.1210/jc.2009-0571.
8. Sacks H.S., Fain J.N., Bahouth S.W., Ojha S., Frontini A., Budge H. et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(9):E1448–E1455. DOI: 10.1210/jc.2013-1265.
9. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9.
10. Butcovan D., Mocanu V., Timofte D.V., Costan V.V., Danila R., Veselin A.P. et al. Macrophage accumulation and angiogenesis in epicardial adipose tissue in cardiac patients with or without chronic heart failure. *Appl. Sci.* 2020;10:5871. DOI: 10.3390/app10175871.
11. Gaborit B., Sengenès C., Ancel P., Jacquier A., Dutour A. Role of epicardial adipose tissue in health and disease: a matter of fat? *Compr. Physiol.* 2017;7:1051–1082. DOI: 10.1002/cphy.c160034.
12. Shaihov-Teper O., Ram E., Ballan N., Brzezinski R.Y., Naftali-Shani N., Masoud R. et al. Extracellular vesicles from epicardial fat facilitate atrial fibrillation. *Circulation* 2021;143:2475–2493. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052009.
13. Cherian S., Lopuschuk G.D., Carvalho E. Cellular cross-talk between epicardial adipose tissue and myocardium in relation to the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2012;303:E937–E949. DOI: 10.1152/ajpendo.00061.2012.
14. Gaborit B., Abdesselam I., Dutour A. Epicardial Fat: More than Just an “Epi” Phenomenon? *Horm. Metab. Res.* 2013;45(13):991–1001. DOI: 10.1055/s-0033-1358669.
15. Flüchter S., Haghi D., Dinter D., Heberlein W., Kühl H.P., Neff W. et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(4):870–878. DOI: 10.1038/oby.2007.591.
16. Granér M., Siren R., Nyman K., Lundbom J., Hakkarainen A., Pentikäinen M.O. et al. Cardiac steatosis associates with visceral obesity in non-diabetic obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(3):1189–1197. DOI: 10.1210/jc.2012-3190.
17. Iacobellis G., Pond C.M., Sharma A.M. Different “weight” of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity.* 2006;14(10):1679–1684. DOI: 10.1038/oby.2006.192.
18. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружиллов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(4):81–87. [Kuznetsova T.Y., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(4):81–87. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87.
19. Chu C.Y., Lee W.H., Hsu P.C., Lee M.K., Lee H.H., Chiu C.A. et al. Association of increased epicardial adipose tissue thickness with adverse cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):E2874. DOI: 10.1097/MD.0000000000002874.
20. Pierdomenico S.D., Pierdomenico A.M., Cuccurullo F., Iacobellis G., Meta-analysis of the relation of echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2013;111:73–78. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.08.044.
21. Villasante Fricke A.C., Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: clinical biomarker of cardio-metabolic risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(23):5989. DOI: 10.3390/ijms20235989.
22. Crendal E., Duthell F., Naughton G., McDonald T., Obert P. Increased myocardial dysfunction, dyssynchrony, and epicardial fat across the lifespan in healthy males. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014;14:95. DOI: 10.1186/1471-2261-14-95.
23. Spearman J.V., Renker M., Schoepf U.J., Krazinski A.W., Herbert T.L., De Cecco C.N. et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature. *Eur. Radiol.* 2015;25(11):3372–81. DOI: 10.1007/s00330-015-3765-5.
24. Oikonomou E.K., Siddique M., Antoniadis C. Artificial intelligence in medical imaging: a radiomic guide to precision phenotyping of cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2020;116:2040–2054. DOI: 10.1093/cvr/cvaa021.
25. Попов Е. В., Анашбаев Ж.Ж., Мальцева А. Н., Сазонова С. И. Радиомические характеристики текстурных изменений эпикардиальной жировой ткани при атеросклеротическом поражении коронарных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(4):6–16. [Popov E.V., Anashbaev Z.Z., Maltseva A.N., Sazonova S.I. Radiomic features of epicardial adipose tissue in coronary atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(4):6–16. (In Russ.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-4-6-16.
26. Ilyushenkova J., Sazonova S., Popov E., Zavadovsky K., Batalov R., Archakov E. et al. Radiomic phenotype of epicardial adipose tissue in the prognosis of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with lone atrial fibrillation. *J. Arrhythm.* 2022;38(5):682–693. DOI: 10.1002/joa3.12760.
27. Iacobellis G., Mahabadi A.A. Is epicardial fat attenuation a novel marker of coronary inflammation? *Atherosclerosis.* 2019;284:212–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.023.
28. Iacobellis G., Secchi F., Capitanio G., Basilio S., Schiaffino S., Boveri S. et al. Epicardial fat inflammation in severe COVID-19. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(12):2260–2262. DOI: 10.1002/oby.23019.
29. Wang Q., Chi J., Wang C., Yang Y., Tian R., Chen X. Epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2022;9(8):253. DOI: 10.3390/jcd9080253.
30. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N., Kälsch H., Bauer M., Kara K. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(13):1388–1395. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.062.
31. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B., Liu Y., Kritchevsky S.B., Szklo M. et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90(3):499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358.
32. Maimaituxun G., Shimabukuro M., Fukuda D., Yagi S., Hirata Y., Iwase T. et al. Local thickness of epicardial adipose tissue surrounding the left anterior descending artery is a simple predictor of coronary artery disease-new prediction model in combination with Framingham risk score. *Circ. J.* 2018;82(5):1369–1378. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-1289.
33. Kotanidis C.P., Antoniadis C. Perivascular fat imaging by computed tomography (CT): a virtual guide. *Br. J. Pharmacol.* 2021;178:4270–4290. DOI: 10.1111/bph.15634.
34. Oikonomou E.K., Marwan M., Desai M.Y., Mancio J., Alashi A., Hutt Centeno E. et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT Study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet.* 2018;392(10151):929–939. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
35. Gorter P.M., de Vos A.M., van der Graaf Y., Stella P.R., Doevendans P.A., Meijis M.F. et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am. J. Cardiol.* 2008;102(4):380–385. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.04.002.
36. Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н., Масенко В.Л., Белик Е.В., Дылева Ю.А. 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. [Brel N.K., Gruzdeva O.V., Kokov A.N., Masenko V.L., Belik E.V., Dyleva U.A. 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.)]. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63.
37. Djaberi R., Schuijff J.D., van Werkhoven J.M., Nucifora G., Jukema J.W., Bax J.J. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 2008;102(12):1602–1607. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.08.010.
38. Blachnio-Zabielska A.U., Baranowski M., Hirnle T., Zabielski P., Lewczuk A., Dmitruk I. et al. Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids.* 2012;47(12):1131–1141. DOI: 10.1007/s11745-012-3722-x.
39. Yang J., Zhang H., Parhat K., Xu H., Li M., Wang X. et al. Molecular imaging of brown adipose tissue mass. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9436. DOI: 10.3390/ijms22179436.
40. Бургий М. Е., Сергиенко И. В., Сергиенко В. Б. Взаимосвязь структуры и секреторной функции жировой ткани с развитием атеросклероза по данным позитронно-эмиссионной томографии. *Обзор литературы. Атеросклероз и дислипидемии.* 2020;4(41):12–19.

- [Bugriy M. E., Sergienko I. V. Sergienko V. B. Relationship between the structure and secretory function of adipose tissue and the development of atherosclerosis according to positron emission tomography. Literature review. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;4(41):12–19. (In Russ.). DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0002.
41. Chen K.Y., Cypess A.M., Laughlin M.R., Haft C.R., Hu H.H., Bredella M.A. et al. Brown adipose reporting criteria in imaging studies (BARCIST 1.0): recommendations for standardized FDG-PET/CT experiments in humans. *Cell Metab*. 2016;24(2):210–222. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.07.014.
42. Yang J., Zhang H., Parhat K., Xu H., Li M., Wang X. et al. Molecular imaging of brown adipose tissue mass. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9436. DOI: 10.3390/ijms22179436.
43. Fraum T.J., Crandall J.P., Ludwig D.R., Chen S., Fowler K.J., Laforest R.A. et al. Repeatability of quantitative brown adipose tissue imaging metrics on positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in humans. *Cell Metab*. 2019;30(1):212–224.e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.019.
44. Labbé S.M., Caron A., Bakan I., Laplante M., Carpentier A.C., Lecomte R. et al. In vivo measurement of energy substrate contribution to cold-induced brown adipose tissue thermogenesis. *FASEB J.* 2015;29:2046–2058. DOI: 10.1096/fj.14-266247.
45. Richard M.A., Blondin D.P., Noll C., Lebel R., Lepage M., Carpentier A.C. Determination of a pharmacokinetic model for [¹¹C]-acetate in brown adipose tissue. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):31. DOI: 10.1186/s13550-019-0497-6.
46. U Din M., Raiko J., Saari T., Kudomi N., Tolvanen T., Oikonen V. et al. Human brown adipose tissue [(15)O]O₂ PET imaging in the presence and absence of cold stimulus. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016;43(10):1878–1886. DOI: 10.1007/s00259-016-3364-y.
47. Madar I., Naor E., Holt D., Ravert H., Dannals R., Wahl R. Brown adipose tissue response dynamics: in vivo insights with the voltage sensor 18F-fluorobenzyl triphenyl phosphonium. *PLoS One*. 2015;10(6):1–13. DOI: 10.1371/journal.pone.0129627.
48. Yang J., Yang J., Wang L., Moore A., Liang S.H., Ran C. Synthesis-free PET imaging of brown adipose tissue and TSPO via combination of disulfiram and ⁶⁴CuCl₂. *Sci. Rep.* 2017;7(1):8298. DOI: 10.1038/s41598-017-09018-2.
49. Chen Y.C., Cypess A.M., Chen Y.C., Palmer M., Kolodny G., Kahn C.R. et al. Measurement of human brown adipose tissue volume and activity using anatomic MR imaging and functional MR imaging. *J. Nucl. Med.* 2013;54(9):1584–1587. DOI: 10.2967/jnumed.112.117275.
50. Yaligar J., Verma S.K., Gopalan V., Anantharaj R., Thu Le G.T., Kaur K. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of brown and beige adipose tissues. *Magn. Reson. Med.* 2020;84(1):384–395. DOI: 10.1002/mrm.28118.
51. Wu M., Junker D., Branca R.T., Karampinos D.C. Magnetic resonance imaging techniques for brown adipose tissue detection. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:421. DOI: 10.3389/fendo.2020.00421.
52. Chondronikola M., Beeman S.C., Wahl R.L. Non-invasive methods for the assessment of brown adipose tissue in humans. *J. Physiol.* 2018;596(3):363–378. DOI: 10.1113/JP274255.
53. Hamaoka T., Nirengi S., Fuse S., Amagasa S., Kime R., Kuroiwa M. et al. Near-infrared time-resolved spectroscopy for assessing brown adipose tissue density in humans: a review. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:261. DOI: 10.3389/fendo.2020.00261.
54. Fuse S., Nirengi S., Amagasa S., Homma T., Kime R., Endo T. et al. Brown adipose tissue density measured by near-infrared time-resolved spectroscopy in Japanese, across a wide age range. *J. Biomed. Opt.* 2018;23(6):1–9. DOI: 10.1117/1.JBO.23.6.065002.
55. Kolonin M.G., Sun J., Do K.A., Vidal C.I., Ji Y., Baggerly K.A. et al. Synchronous selection of homing peptides for multiple tissues by in vivo phage display. *FASEB J.* 2006;20(7):979–981. DOI: 10.1096/fj.05-5186fje.
56. Zhang X., Tian Y., Zhang H., Kavishwar A., Lynes M., Brownell A.-L. et al. Curcumin analogues as selective fluorescence imaging probes for brown adipose tissue and monitoring browning. *Sci. Rep.* 2015;5:13116. DOI: 10.1038/srep13116.
57. Zhang X., Kuo C., Moore A., Ran C. In vivo optical imaging of interscapular brown adipose tissue with 18F-FDG via Cerenkov luminescence imaging. *PLoS One*. 2013;8(4):e62007. DOI: 10.1371/journal.pone.0062007.
58. Li W., Ma J., Jiang Q., Zhang T., Qi Q., Cheng Y. Fast noninvasive measurement of brown adipose tissue in living mice by near-infrared fluorescence and photoacoustic imaging. *Anal. Chem.* 2020;92(5):3787–3794. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b05162.
59. Henkin A.H., Cohen A.S., Dubikovskaya E.A., Park H.M., Nikitin G.F., Auzias M.G. et al. Real-time noninvasive imaging of fatty acid uptake in vivo. *ACS Chem. Biol.* 2012;7(11):1884–1891. DOI: 10.1021/cb300194b.
60. Clerte M., Baron D.M., Brouckaert P., Ernande L., Raher M.J., Flynn A.W. et al. Brown adipose tissue blood flow and mass in obesity: a contrast ultrasound study in mice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013;26(12):1465–1473. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.015.

Информация о вкладе авторов

Василькова Т.Н. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, вносила правки с целью повышения научной ценности статьи, участвовала в написании окончательной версии, отредактировала и одобрила ее.

Мищенко Т.А. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, сгруппировала имеющиеся мировые и отечественные данные, осуществляла общую компоновку и контроль, участвовала в написании окончательной версии, отредактировала и одобрила ее.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Сведения об авторах

Василькова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4753-6630.
E-mail: vasilkovata@rambler.ru.

Мищенко Татьяна Андреевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-5464-9903.
E-mail: neotanya@mail.ru.

 **Мищенко Татьяна Андреевна**, e-mail: neotanya@mail.ru.

Information on author contributions

Vasilkova T.N. made a significant contribution to the concept and design of the study, made edits to increase the scientific value of the article, participated in writing and revising the final version, and approved the manuscript for publication.

Mischenko T.A. made a significant contribution to the concept and design of the study, grouped available international and national data, carried out the overall layout, provided general supervision, participated in writing and revising the final version, and approved the manuscript for publication.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Information about the authors

Tatyana N. Vasilkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Faculty Therapy Department, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0003-4753-6630.
E-mail: vasilkovata@rambler.ru.

Tatyana A. Mischenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Faculty Therapy Department, Tyumen State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-5464-9903.
E-mail: neotanya@mail.ru.

 **Tatyana A. Mischenko**, e-mail: neotanya@mail.ru.

Received December 13, 2022

Поступила 13.12.2022