

Липотоксическое поражение миокарда при ожирении

О.В.Гриценко^{1,2}, Г.А.Чумакова^{2,3}, С.А.Ельчанинова³, Н.Г.Веселовская^{1,2}, И.В.Шевляков¹,
О.А.Калугина¹

¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». 656055, Россия, Барнаул, ул. Малахова, д. 46;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бул., д. 6;

³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

✉ g.a.chumakova@mail.ru

В статье рассматриваются основные механизмы развития липотоксического поражения миокарда и особенности морфологических и структурных изменений сердца при ожирении.

Ключевые слова: липотоксичность, липотоксическая кардиомиопатия, ожирение.

Для цитирования: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Ельчанинова С.А и др. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 36–40.

Lipotoxicity damage of myocardium in obesity

O.V.Gritsenko^{1,2}, G.A.Chumakova^{2,3}, S.A.Elchaninova³, N.G.Veselovskaya^{1,2}, I.V.Shevlyakov¹, O.A.Kalugina¹

¹Altay Regional Cardiologial Dispensary. 656055, Russian Federation, Barnaul, ul. Malakhova, d. 46;

²Science Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6;

³Altay State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation, Barnaul, pr-t Lenina, d. 40

✉ g.a.chumakova@mail.ru

In this article discusses the main mechanisms of development lipolitic damage of myocardial and morphological and structural changes of the heart in obesity.

Key words: lipotoxicity, lipotoxicity cardiomyopathy, obesity.

For citation: Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Elchaninova S.A. et al. Lipotoxicity damage of myocardium in obesity. Cardiosomatics. 2017; 8 (4): 36–40.

Связь между ожирением и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний доказана во многих эпидемиологических исследованиях [1]. При ожирении выявляются различные метаболические нарушения, в том числе гипертриглицеридемия с накоплением в плазме крови циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК), уровень которых коррелирует с липотоксическим поражением разных органов и тканей (печень, β -клетки поджелудочной железы, сердце). Показана взаимосвязь ожирения со структурными и функциональными изменениями сердца, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), сократительную дисфункцию, апоптоз, фиброз кардиомиоцитов. Уровень триглицеридов (ТГ) положительно коррелирует с индексом массы тела и массой левого желудочка (ЛЖ) и отрицательно – с его систолической функцией. Несколько механизмов было предложено для объяснения липотоксического эффекта, главными участниками которого считаются СЖК, активные формы кислорода, оксид азота (NO), церамиды, фосфотидилинозитол-3-киназа, лиганды ядерных рецепторов PPAR, лептин и другие адипокины [2]. Некоторые из этих механизмов будут рассмотрены в данной статье.

Молекулярные механизмы липотоксического поражения кардиомиоцитов

За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотокси-

ческого поражения миокарда при ожирении, при котором изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние [3, 4].

Липотоксическое поражение миокарда является результатом токсического метаболического сдвига, при котором происходят значительное потребление и окисление жирных кислот (ЖК) и снижение окисления глюкозы с избыточным накоплением так называемых токсичных липидов – ацилкоэнзима А (ацил-КоА), диацилглицерола и церамида, которые приводят к изменению инсулинового внутриклеточного сигнального каскада, стрессу эндоплазматического ретикула (ЭР), активации протеинкиназы С, модуляции PPARs, высвобождению цитохрома С из митохондрий и, как следствие, запуску процессов апоптоза [5]. Кроме того, у пациентов с ожирением наблюдается снижение уровня адипонектина, обладающего кардиопротективными, противовоспалительными, антиапоптозными и антиоксидантными свойствами, что может приводить к развитию липотоксичности и повреждению миокарда [6].

Накопление токсических липидов может привести к липотоксическому поражению, клеточной дисфункции и нарушению метаболизма в периферических органах, таких как печень, мышцы, поджелудочная железа и сердце. Основные механизмы липотоксичности заключаются в усилении липолиза, адипогенеза и развития инсулинорезистентности (ИР) жировой ткани [7].

Токсическое действие ЖК. В норме основным энергетическим субстратом для сердца являются ЖК, которые обеспечивают до 70% энергетических затрат миокарда. Источником ЖК для сердца являются липолиз в жировой ткани и гидролиз ТГ липопротеинов. В адипоцитах ТГ гидролизуются с образованием СЖК плазмы крови при участии внутриклеточных ферментов гормончувствительной липазы и жировой триглицеридлипазы. Гидролиз ТГ с последующим поступлением ЖК в кардиомиоцитах опосредуется эндотелиальной липопротеинлипазой. Поступившие в кардиомиоциты ЖК эстерифицируются коэнзимом А при участии фермента ацил-КоА-синтазы, а затем подвергаются β-окислению. Процессы окисления ЖК регулируются множеством факторов [5].

С другой стороны, предпочтительным энергетическим субстратом в миокарде в патологических ситуациях (ишемия, гипертрофия миокарда) является глюкоза. Переключение метаболизма кардиомиоцитов на использование глюкозы для получения энергии в условиях гипоксии рассматривается как адаптивный процесс, поскольку сопровождается снижением потребления кислорода при образовании аденозинтрифосфата. При этом, однако, подавление окисления ЖК может приводить к развитию метаболических условий, неблагоприятных для функционирования кардиомиоцитов и сердца в целом. Это обусловлено тем, что ЖК и их ацил-КоА более интенсивно, чем в норме, включаются в прежде малоактивные процессы синтеза диацилглицерина и церамида [8].

Церамид – липид, состоящий из аминок спирта сфингозина и ЖК, может образовываться в клетках двумя путями:

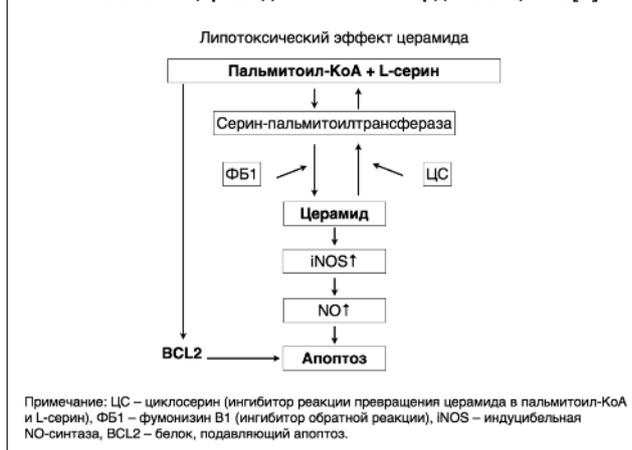
- расщепление мембранного липида сфингомиелина на фосфохолин и церамид под действием фермента сфингомиелиназы;
- синтез из пальмитиновой кислоты, которая вначале эстерифицируется в пальмитоил-КоА, а затем превращается в сфинганин, дигидроцерамид и церамид (рис. 1) [3].

Несмотря на то, что увеличение уровня ТГ коррелирует с уровнем ИР и висцеральным ожирением, генетические эксперименты показали, что ТГ сами по себе являются лишь маркерами общей перегрузки клеток липидами. При этом насыщенные длинноцепочечные ЖК, особенно пальмитиновая кислота, считаются потенциально более мощными факторами липотоксичности, чем ненасыщенные длинноцепочечные ЖК, такие как олеиновая кислота. Накопление в клетке ЖК коррелирует с повышением уровня внутриклеточного церамида, который обладает токсическим действием на кардиомиоциты [9]. Было доказано, что именно церамид, а не ТГ является токсичным и приводит к ухудшению функции сердца [5].

Следует отметить, что благодаря последним достижениям в МРТ-спектроскопии выявлено отложение ТГ в кардиомиоцитах. В одном из исследований этим методом показана связь количества ТГ в миокарде со снижением ударного объема ЛЖ [10]. Повышенное отложение липидов в кардиомиоцитах ассоциировано с сахарным диабетом (СД), ожирением, ИР, нарушением толерантности к глюкозе независимо от концентрации ТГ в крови [11].

Об отсутствии связи гипертриглицеридемии с развитием кардиомиопатии свидетельствуют и данные о генетически обусловленных дефектах транспорта в клетки СЖК. Поглощение клетками СЖК происходит через поверхностные клеточные рецепторы CD36, а

Рис. 1. Влияние церамида на апоптоз кардиомиоцитов [3].



также механизмом безрецепторного транспорта, известного как flip-flop. У мышей с отсутствием рецепторов CD36 (CD36^{-/-}) наблюдалось снижение поглощения СЖК мышцами и кардиомиоцитами. Люди с генетическим дефектом CD36 также имеют дефект поглощения длинноцепочечных ЖК и примерно трехкратное повышение потребления глюкозы. Несмотря на то, что у людей с дефектом рецепторов CD36 имеются выраженная гипертриглицеридемия и ИР, данных о наличии кардиомиопатии у них не выявлено [5].

Липоапоптоз кардиомиоцитов. Одним из главных механизмов развития дисфункции миокарда при ожирении, диабете, старении является апоптоз кардиомиоцитов. Этот процесс ассоциируется с «перегрузкой» кардиомиоцитов липидами, прежде всего насыщенными ЖК, что и способствует инициации каскада апоптоза.

В роли основного индуктора апоптоза в этих условиях рассматривается церамид [5]. Предполагается, что в кардиомиоцитах церамид активирует с-Jun-N-концевую протеинкиназу (JNK), которая через сложный молекулярный каскад, включающий олигомеризацию белка Вах во внешней мембране митохондрий, способствует перемещению кардиолипина к внешней мембране митохондрий. Это повышает проницаемость внешней мембраны митохондрий для одного из основных внутриклеточных индукторов апоптоза – цитохрома С. Высвобождаемый из митохондрий в цитоплазму цитохром С активирует «орудия» апоптоза – ферменты каспазы.

Кроме того, предполагается, что насыщенные ЖК, в частности пальмитиновая кислота, при их избыточном накоплении могут запускать апоптоз кардиомиоцитов вследствие нарушения структуры и функций ЭР [5]. Этот механизм инициируется включением пальмитиновой кислоты в молекулы фосфолипидов и ТГ мембран ЭР. Нарушение структуры этих мембран сопровождается «утечением» в цитозоль белков ЭР, в том числе белков-шапионов, в норме обеспечивающих восстановление нарушенной конформации многих белков. Накопление вследствие этого в ЭР белков неправильной структуры активируют киназы, локализованные на мембране ЭР. Данный феномен называют «реакцией несвернутых белков», или стрессом ЭР. Киназы ЭР могут активировать сигнальный каскад JNK и митохондриальный путь включения апоптоза.

Липидиндуцированная ИР. В качестве одного из механизмов, приводящих к нарушению сердечной функции, относят наличие ИР у пациентов с ожире-



нием [12]. Существует несколько механизмов, с помощью которых инсулин оказывает кардиопротективное и антиапоптотическое действие: усиливает окисление глюкозы, особенно при ишемии; прямо стимулирует процесс «выживания» клетки через активацию антиапоптотических протеинкиназ В (PKB/Akt); изменяет перфузию сердца путем активации эндотелиальной NO-синтазы.

Инсулин является не только важным регулятором метаболизма субстратов в миокарде, но также оказывает регулирующую эффект на внутриклеточные Ca^{2+} -токи и выживание клетки. При нарушении любого из этих путей могут запускаться процессы липотоксического повреждения миокарда и развития кардиомиопатии.

В качестве одного из механизмов ослабления инсулинового внутриклеточного сигнального каскада рассматривается опосредованное церамидом увеличение в клетке протеинфосфатазы-2. Этот фермент инактивирует дефосфорилированием антиапоптотические протеинкиназы В, что способно индуцировать апоптоз [13].

Ослабление эффекта PPARs. Еще одним возможным механизмом развития липотоксичности считают ослабление стимулирующего эффекта PPARs на процесс окисления ЖК в клетке. Семейство PPARs включает 3 типа рецепторов: PPAR- α , PPAR- β/δ (PPAR- β) и PPAR- γ . Показано, что PPAR- α и PPAR- γ опосредуют активацию процессов окисления ЖК в сердце и скелетных мышцах, PPAR- β – в сердце. Кроме того, PPAR- γ участвуют в стимуляции липогенеза в жировой ткани [14]. Опосредованное этими рецепторами окисление ЖК в сердце и других тканях обусловлено активацией в миоцитах пероксисомальных и митохондриальных ферментов – ацил-КоА-оксидаза и карнитин-пальмитоилтрансфераза I. Показано, что при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, гипоксии, при действии на клетки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1 β , 6, а также активных форм кислорода, экспрессия PPAR- α снижается [5].

Окислительный стресс. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что выраженность окислительного стресса коррелирует с липидной перегрузкой и апоптозом клеток. Несмотря на то, что во многих исследованиях обсуждается важная роль окислительного стресса в развитии кардиомиопатии, механизмы усиления генерации активных форм кислорода в кардиомиоцитах при ожирении до конца не изучены.

Таким образом, патофизиологические механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении включают возрастание концентрации СЖК и ТГ

в плазме крови на фоне повышенного потребления жиров, усиления синтеза ТГ в печени и липолиза в адипоцитах, дисбаланса в продукции адипокинов. Данные нарушения проводят к избыточному накоплению и одновременно снижению окисления ЖК в кардиомиоцитах с усилением продукции токсических липидов и усилению окислительного стресса, стеатозу сердца. Это, в свою очередь, ведет к дисфункции митохондрий, ЭР и, как следствие, апоптозу. С апоптозом кардиомиоцитов, а также с нарушениями энергопродукции в этих клетках вследствие стеатоза сердца в настоящее время связывают развитие сократительной дисфункции миокарда при ожирении и ИР (рис. 2) [2].

Морфологическая характеристика липотоксического поражения миокарда

Липотоксическая кардиомиопатия характеризуется развитием диффузного интерстициального и периваскулярного фиброза. Regan и соавт. (1977 г.) выявили значительное накопление коллагена вокруг интрамуральных сосудов и между миофибриллами в сердце при биопсии у пациентов с СД и ожирением. Кроме того, значительное количество коллагена типа III, но не типа I или IV, было обнаружено у пациентов с СД типа 2 при эндомикардиальной биопсии без анамнеза кардиоваскулярной патологии и артериальной гипертензии (АГ) [15]. СД типа 2, который часто ассоциирован с ожирением, приводит к липотоксическому поражению миокарда, что ведет к гибели кардиомиоцитов и развитию сердечной дисфункции [2].

Фиброз миокарда приводит к нарушениям диастолической и систолической функции и связан с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Магнитно-резонансная томография сердца может однозначно характеризовать степень замены фиброзом миокарда и может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение при различных кардиомиопатиях [16].

Патофизиологические механизмы, приводящие к формированию фиброза, различны. Иногда формирование фиброза происходит быстро, как при инфаркте миокарда, в других случаях он имеет прогредиентное течение и является потенциально обратимым, как, например, при гипертонической болезни [16]. Фиброз миокарда, как показано в исследованиях на животных, приводит к увеличению жесткости стенок желудочков, аномальному ремоделированию сердца и ухудшению систолы желудочков. В клинических исследованиях было показано, что фиброз может быть независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечных событий [17].

Активация и накопление фибробластов занимают центральное место в развитии фиброза за счет увеличения выработки коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса под воздействием разных факторов (альдостерона, ангиотензина II, провоспалительных цитокинов).

Интерстициальный фиброз является маркером тяжести заболевания и может предшествовать формированию необратимого фиброза, как это было показано при гипертонической кардиомиопатии (рис. 3) [16, 18]. Он может быть обратимым под действием специфической терапии [19]. Поэтому клинический интерес представляют выявление предикторов и маркеров фиброза и его динамическая оценка при ведении пациентов с ожирением, АГ, СД, первичной дилатационной кардиомиопатией и пороками сердца.

Структурное ремоделирование сердца при липотоксическом поражении

В ряде исследований было показано, что уже на ранних стадиях липотоксической кардиомиопатии обычно развиваются структурные и функциональные нарушения сердца. Раннее выявление таких нарушений может иметь важное значение в формировании терапевтической стратегии и мониторинге эффективности лечения кардиомиопатии [15]. Ожирение является мощным стимулом для увеличения левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, что подтверждают многочисленные эпидемиологические исследования, причем ожирение является предиктором развития эксцентрического типа ГЛЖ, однако у пациентов с АГ и ожирением почти в 2 раза чаще встречается концентрический тип ГЛЖ по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела [3].

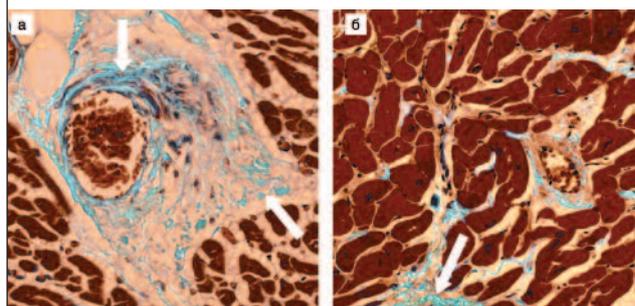
Увеличение массы миокарда ЛЖ является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности и может вносить вклад в снижение сократительной функции миокарда. K.Eguchi и соавт. [20] описали значимую взаимосвязь между диабетом, центральным ожирением и риском развития ГЛЖ. Кроме того, ожирение способствует формированию концентрического типа ГЛЖ независимо от наличия АГ [21].

Появляется все больше данных о том, что цитокины, продуцируемые жировой тканью, участвуют в развитии ГЛЖ. Например, выявлена взаимосвязь между лептином и ГЛЖ. Механизм, посредством которого лептин способствует развитию гипертрофии, до конца не изучен, но полагают, что он может включать генерацию активных форм кислорода. Подобно лептину резистин – один из адипокинов, который высвобождается из макрофагов, способен индуцировать гипертрофию *in vitro* через нарушение инсулинового внутриклеточного сигнального каскада [22]. Эпидемиологические исследования показали, что существует корреляционная связь между циркулирующим провоспалительным цитокином интерлейкином-6 и риском развития диабетической (липотоксической) кардиомиопатии [23]. Гиперинсулинемия и ИР также имеют корреляционную взаимосвязь с увеличением массы ЛЖ, в том числе за счет ассоциации между ГЛЖ и ожирением.

Липотоксическое поражение характеризуется ранним развитием диастолической дисфункции (ДД), которая может предшествовать развитию систолической дисфункции. Использование потокового и тканевого доплеровского методов в эхокардиографии показывает высокую распространенность ДД (40–75%) у больных СД типов 1 и 2 без других сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Также у моделей животных с СД типа 2 были выявлены признаки ДД – E/E' и E/A отношения, где E и A – пиковые скорости раннего и позднего наполнения желудочка соответственно – были нарушены [24]. Также признаки ДД были выявлены у моделей животных с СД типа 2, таких как *ob/ob*, *db/db* мышей и ZDF крыс. У данных моделей животных определяются ожирение, ИР, гипергликемия, а также отсутствуют признаки атеросклероза [25].

Таким образом, при ожирении существенно возрастает риск развития липотоксического поражения миокарда. Причиной дисфункции миокарда является апоптоз, индуцированный ожирением на фоне нарушений липидного обмена, «перегрузки» кардиомиоцитов липидами, которые способствуют инициации каскада апоптоза. Следствием липотоксического по-

Рис. 3: а – периваскулярный фиброз, б – интерстициальный фиброз между миоцитами [16].



ражения миокарда является развитие его фиброза, что в первую очередь характеризуется появлением ДД и формированием сердечной недостаточности.

Поражение миокарда у пациентов с эпикардиальным ожирением

Почти 90% жировой ткани представлено подкожным жиром, располагающимся в основном на животе, бедрах и ягодицах. Висцеральная жировая ткань находится в эктопических жировых депо, в том числе эпикардиальном. Именно висцеральная жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины-1, 6, 8, фактор некроза опухоли α , адипокины, такие как лептин, резистин, висфатин, а также протективные факторы – адипонектин, оментин и др. [26].

В исследованиях выявлена взаимосвязь степени эпикардиального ожирения с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, причем вне зависимости от наличия других факторов риска [27]. Известно, что увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), измеренной при эхокардиографии, ассоциируется с увеличением массы миокарда ЛЖ [28], размерами ЛП, снижением диастолической функции ЛЖ у пациентов с общим ожирением [29].

У пациентов как с ожирением, так и с нормальной массой тела тЭЖТ прямо коррелировала с диаметром правого желудочка в конце диастолы [28], увеличением размеров ЛП, массы ЛЖ, снижением фракции выброса и диастолической функции ЛЖ [30]. У здоровых женщин, средний возраст 31,1±6,7 года, тЭЖТ ≥ 7 мм ассоциировалась с увеличением объема ЛП и индекса массы миокарда ЛЖ [31].

В проведенном нами исследовании [32] было установлено, что у пациентов с общим ожирением и тЭЖТ ≥ 7 мм значения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, ЛП и правого желудочка были выше, а показатели сократимости ЛЖ – ниже, чем у пациентов с тЭЖТ < 7 мм. Кроме того, была получена связь тЭЖТ с ДД ЛЖ. Выявлено, что в группе с тЭЖТ ≥ 7 мм ДД ЛЖ была диагностирована у 40,8% пациентов, в группе с тЭЖТ < 7 мм – только у 20%. По нашим данным, значение тЭЖТ ≥ 7 мм может служить ориентиром при изучении эпикардиального ожирения как фактора риска липотоксического поражения миокарда, его ремоделирования и нарушения диастолической и систолической функций у пациентов как с общим ожирением, так и без него.

Таким образом, при ожирении риск развития липотоксического поражения миокарда существенно возрастает, особенно при наличии эпикардиального ожирения. Однако механизмы липотоксичности и возможности ее профилактики требуют дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerban JR et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211–9.
2. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the Heart. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801 (3): 311–9.
3. Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (3): 335–41. / Astashkin EI, Glezer MG. Lipotoksicheskie efekty v sredtse, nabliudaemye pri ozhireнии. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2009; 15 (3): 335–41. [in Russian]
4. Ritchie RH. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance. *Heart Lung Circ* 2009; 18 (1): 11–8.
5. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac Lipotoxicity: Molecular Pathways and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10 (2): 109–21.
6. Nanayakkara G, Karibaran T, Wang L et al. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2 (4): 253–66.
7. Haffar T, Bérubé-Simard F, Boussette N. Impaired fatty acid oxidation as a cause for lipotoxicity in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468 (1–2): 73–8.
8. Augustus AS, Buchanan J, Park TS et al. Loss of lipoprotein lipase-derived fatty acids leads to increased cardiac glucose metabolism and heart dysfunction. *J Biol Chem* 2006; 281: 8716–23.
9. Drosatos K, Bharadwaj KG, Lymperopoulos A et al. Cardiomyocyte lipids impair beta-adrenergic receptor function via pkc activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E489–499.
10. Gaborti B, Kober F, Jacquier A et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36 (3): 422–30.
11. McGavock JM, Lingway I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116 (10): 1170–5.
12. Wende AR, Symons JD, Abel ED. Mechanisms of Lipotoxicity in the Cardiovascular System. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14 (6): 517–31.
13. Stratford S, Hoehn KL, Liu F et al. Regulation of insulin action by ceramide: Dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of akt/protein kinase b. *J Biol Chem* 2004; 279: 36608–15.
14. Son NH, Park TS, Yamashita H et al. Cardiomyocyte expression of ppargamma leads to cardiac dysfunction in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 2791–801.
15. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 31–9.
16. Newton N, Ying LC, Pierre C et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (8): 891–903.
17. Kwon DH, Halley CM, Popovic ZB et al. Gender differences in survival in patients with severe left ventricular dysfunction despite similar extent of myocardial scar measured on cardiac magnetic resonance. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 937–44.
18. Martos R, Baugh J, Ledwidge M et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 888–895.
19. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 859–67.
20. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008; 101 (12): 1787–91.
21. Woodiwiss AJ, Libbaber CD, Majane OH et al. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens* 2008; 21 (10): 1144–51.
22. Kim M, Oh JK, Sakata S et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 270–80.
23. Babrami H, Bluemke DA, Kronmal R et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (18): 1775–83.
24. Brooks BA, Franjic B, Ban CR et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (9): 739–46.
25. Hsueh W, Abel ED, Breslow JL et al. Recipes for creating animal models of diabetic cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100 (10): 1415–27.
26. Greulich S, De Wiza DH, Preilowski S et al. Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2399–410.
27. Huang G, Wang D, Zeb I et al. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Atherosclerosis* 2012; 221: 198–205.
28. Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am J Cardiol* 2009; 104 (11): 601–2. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.032.
29. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N et al. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 2007; 115 (2): 272–3.
30. Mookadam F, Goel R, Albarthi MS. Epicardial Fat and Its Association with Cardiovascular Risk: A Cross-Sectional Observational Study. *Heart Views* 2010; 11(3): 103–8.
31. Kılıcaslan B, Ozdogan O, Aydin M et al. Increased epicardial fat thickness is associated with cardiac functional changes in healthy women. *J Exp Med* 2012; 228 (2): 119–24.
32. Веселовская НГ, Чумакова ГА, Отт ОВ. и др. Особенности ремоделирования миокарда и его функций у больных с этнокардиальным ожирением. Сердечная недостаточность. 2013; 5 (79): 247–51. / Veselovskaia N.G., Chumakova G.A., Ott O.V. i dr. Osobennosti remodelirovaniia miokarda i ego funktsii u bol'nykh s epikardial'nyim ozhireniem. *Serdchnaia nedostatochnost'*. 2013; 5 (79): 247–51. [in Russian]

Сведения об авторах

Гриценко Олеся Валерьевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог КГБУЗ АККД, науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru

Чумакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО АГМУ, вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Ельчанинова Светлана Александровна – д-р биол. наук, проф., зав. каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: saelch@mail.ru

Веселовская Надежда Григорьевна – д-р мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием №4 КГБУЗ АККД, ст. науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Шевляков Иван Валерьевич – врач КГБУЗ АККД. E-mail: preobrajensky89@mail.ru

Калугина Ольга Александровна – врач КГБУЗ АККД. E-mail: heartdoc@mail.ru