

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ FоxP3⁺ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ И ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Кологривова И.В.,
Харитонов О.А.,
Дмитрюков А.А.,
Кравченко Е.С.,
Кошельская О.А.,
Суслова Т.Е.

Научно-исследовательский институт
кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук
(634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Кологривова Ирина Вячеславовна,
e-mail: ikologrivova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) ассоциируется с развитием воспаления и сердечно-сосудистых осложнений, однако данные о взаимосвязи между утолщением ЭЖТ и количеством регуляторных Т-лимфоцитов отсутствуют.

Целью исследования являлось изучение содержания циркулирующих Т-регуляторных лимфоцитов и ядерной транслокации фактора FоxP3 у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани.

Методы. Обследовано 30 пациентов с хронической стабильной ИБС. Толщину ЭЖТ измеряли методом эхокардиографии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от отсутствия и наличия утолщения ЭЖТ более 5 мм (группы 1 и 2 соответственно). Методом проточной цитометрии с визуализацией определяли содержание Т-регуляторных лимфоцитов и уровень ядерной транслокации FоxP3. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание цитокинов и высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ).

Результаты. В группе 2 выявлено увеличение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,043$), соотношения холестерина липопротеинов низкой плотности к холестеролу липопротеинов высокой плотности ($p = 0,017$) и концентрации вЧСРБ ($p = 0,044$) и IL-1 β ($p = 0,005$) и снижение относительного и абсолютного содержания Т-регуляторных лимфоцитов ($p = 0,020$ и $p = 0,026$ соответственно), а также количества клеток с ядерной транслокацией FоxP3 ($p = 0,018$) по сравнению с группой 1. По данным множественной логистической регрессии концентрации вЧСРБ, IL-1 β и доля Т-регуляторных лимфоцитов в совокупности являлись предикторами наличия утолщения ЭЖТ.

Заключение. Утолщение эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ИБС ассоциируется со снижением содержания Т-регуляторных лимфоцитов в крови и ядерной транслокации фактора FоxP3 в них при сопоставимых антропометрических параметрах ожирения и выраженности коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, Т-регуляторные лимфоциты, FоxP3, интерлейкин-1 β , липиды, проточная цитометрия с визуализацией, атеросклероз

Для цитирования: Кологривова И.В., Харитонов О.А., Дмитрюков А.А., Кравченко Е.С., Кошельская О.А., Суслова Т.Е. Взаимосвязь содержания FоxP3⁺ Т-регуляторных лимфоцитов и толщины эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 42-52. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.5

Статья поступила: 17.03.2023

Статья принята: 10.01.2024

Статья опубликована: 26.03.2024

ASSOCIATION OF FoxP3⁺ T REGULATORY LYMPHOCYTES WITH EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Kologrivova I.V.,
Kharitonova O.A.,
Dmitriukov A.A.,
Kravchenko E.S.,
Koshelskaya O.A.,
Suslova T.E.

Cardiology Research Institute,
Tomsk National Research Medical
Center, Russian Academy of Sciences
(Kievskaya str. 111A, Tomsk 634012,
Russian Federation)

Corresponding author:
Irina V. Kologrivova,
e-mail: ikologrivova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Increase of the epicardial adipose tissue (EAT) thickness is associated with development of inflammation and cardiovascular complications, however, there is no data on the relationship between EAT thickening and the number of immunosuppressive regulatory T lymphocytes.

The aim. To study the number of circulating T regulatory lymphocytes and nuclear translocation of the FoxP3 transcription factor in patients with stable coronary heart disease (CHD) depending on the epicardial adipose tissue thickness.

Materials and methods. We examined 30 patients with chronic stable CHD. The EAT thickness was measured by echocardiography. Patients were divided into groups depending on the presence and absence of EAT thickening above 5 mm (groups 1 and 2, respectively). Imaging flow cytometry was used to determine the number of T regulatory lymphocytes and the level of FoxP3 nuclear translocation. The concentration of cytokines and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was determined using enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum.

Results. Anthropometric indicators of obesity and the severity of atherosclerosis were comparable between groups. In group 2, there was an increase in low-density lipoprotein cholesterol concentration ($p = 0.043$), ratio of low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.017$) and the concentration of hsCRP ($p = 0.044$) and IL-1 β ($p = 0.005$), a decrease in the number and relative count of T regulatory lymphocytes ($p = 0.020$ and $p = 0.026$, respectively), as well as the number of cells with FoxP3 nuclear translocation ($p = 0.018$) compared to group 1. According to multiple logistic regression, the concentration of hsCRP, IL-1 β and T regulatory lymphocytes relative count in total were the predictors of EAT thickening (accuracy 80 %; sensitivity 75 %; specificity 84,6 %; AUC = 0.89).

Conclusions. Thickening of epicardial adipose tissue in patients with coronary heart disease is associated with a decrease in the number of T regulatory lymphocytes and FoxP3 nuclear translocation in them in presence of comparable anthropometric parameters of obesity and the severity of coronary atherosclerosis.

Key words: epicardial adipose tissue, T regulatory lymphocytes, FoxP3, interleukin 1 β , lipids, imaging flow cytometry, atherosclerosis

Received: 17.03.2022
Accepted: 10.01.2024
Published: 26.03.2024

For citation: Kologrivova I.V., Kharitonova O.A., Dmitriukov A.A., Kravchenko E.S., Koshelskaya O.A., Suslova T.E. Association of FoxP3⁺ T regulatory lymphocytes with epicardial adipose tissue thickness in patients with coronary heart disease. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(1): 42-52. doi: 10.29413/ABS.2024-9.1.5

ОБОСНОВАНИЕ

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) представляет собой уникальное жировое депо, локализованное между миокардом и висцеральным слоем эпикарда. ЭЖТ тесно связана с тканью сердца как анатомически, так и функционально и вносит вклад в патогенез целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность [1].

Увеличение толщины ЭЖТ, определяемое методом эхокардиографии, является отражением эктопического отложения жира, что ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском [2, 3].

Показано, что содержание иммунных клеток в ЭЖТ является наибольшим по сравнению с другими жировыми депо и составляет порядка 20 % от общего количества клеток [4]. ЭЖТ у пациентов с ИБС характеризуется выраженным воспалением, ассоциированным с инфильтрацией макрофагами с преимущественно провоспалительным M1-фенотипом, тучными клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами, причём выраженность воспаления в ЭЖТ, как правило, превышает таковую не только в подкожной жировой ткани (ПЖТ), но и в любом другом висцеральном жировом депо, а толщина ЭЖТ прямо коррелирует с тяжестью воспаления в ней [1].

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) представляют собой отдельную важную субпопуляцию Т-лимфоцитов, которая обеспечивает защиту от развития аутоиммунных реакций и избыточного иммунного ответа. Наиболее охарактеризована субпопуляция $CD4^+CD25^{hi}FoxP3^+$ Treg, которая в норме составляет 5–10 % от всех $CD4^+$ Т-клеток периферической крови и лимфоидных органов. Дефицит Treg-клеток ассоциируется с наличием признаков субклинического воспаления у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и увеличением содержания высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) [5]. Treg-лимфоциты осуществляют иммуносупрессорную функцию как контактно, за счёт непосредственного межрецепторного взаимодействия, так и за счёт секреции противовоспалительных цитокинов. Ключевыми цитокинами Treg-лимфоцитов являются интерлейкин (IL) 10 и трансформирующий фактор роста (TGF, transforming growth factor) β [6], в то время как IL-1 β подавляет их активность [7]. Было показано, что состояние липидного обмена, в том числе активность пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), также является критически важным в поддержании гомеостаза Treg [8, 9]. В процессе активации Treg-лимфоцитов экспрессия молекулы CD25 может снижаться, появляются клетки с фенотипом $CD4^+CD25^{lo}FoxP3^+$. Причём количество этих клеток возрастает при активном аутоиммунном воспалении [10].

Супрессорная активность Treg в значительной степени зависит от стабильной экспрессии и активности транскрипционного фактора FoxP3. При нарушении внутриклеточного сигналинга наблюдается нарушение транслокации FoxP3 в ядро, что сопровождается дисфункцией Treg [11], однако посттрансляционная регу-

ляция активности FoxP3 привлекла внимание исследователей сравнительно недавно, и многие вопросы остаются неизученными.

Показано существование резидентных Treg-лимфоцитов жировой ткани, которые вносят вклад в поддержание чувствительности тканей к инсулину посредством подавления избыточного воспаления. Висцеральная жировая ткань наиболее обогащена Treg-лимфоцитами, содержание которых может достигать 50 % от всех $CD4^+$ Т-клеток [12]. Жировые Treg отличаются особым репертуаром Т-клеточных рецепторов (TCR, T cell receptor), продуцируют больше IL-10 и зависят от регуляции PPAR- γ , в отличие от Treg лимфоидного происхождения [12].

Однако большинство сведений о роли Treg в регуляции функциональных свойств висцеральной жировой ткани были получены на животных моделях, а исследования в человеческой популяции являются противоречивыми. Так, при оценке мРНК FoxP3 оказалось, что висцеральная жировая ткань у пациентов с ожирением содержала меньше FoxP3 мРНК, чем висцеральная жировая ткань у людей с нормальным весом [13]. В то же время в других исследованиях экспрессия FoxP3 при ожирении, напротив, возрастала [14]. Учитывая, что Treg в жировой ткани, наиболее вероятно, имеют тимическое происхождение [15], интерес представляет изучение того, связаны ли изменения, происходящие в ЭЖТ у пациентов с ИБС, с системной дисфункцией иммунорегуляции и взаимосвязаны ли они с содержанием циркулирующих Treg-лимфоцитов.

Целью настоящего исследования стало изучение содержания $CD25^{hi}FoxP3^+CD4^+$ и $CD25^{lo}FoxP3^+CD4^+$ Treg-лимфоцитов, а также субклеточной локализации FoxP3 в них у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от толщины эпикардальной жировой ткани.

МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное сравнительное исследование. Исследование включало 30 пациентов (22 мужчины и 8 женщин) в возрасте от 44 до 78 лет с хронической стабильной ИБС.

Все процедуры были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2004 г. и «Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 200н от 01.04.2016. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 210 от 18.02.2021). Все лица, включённые в исследование, подписали информированное согласие на участие.

В исследование вошли только те пациенты, у которых предварительно по показаниям были проведе-

ны процедуры коронарной ангиографии и эхокардиографии с определением толщины ЭЖТ. Селективная коронарная ангиография проводилась на ангиографическом комплексе Artis One (Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Китай) и компьютерной системе Digitron-3NAC (Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Китай). Тяжесть коронарного атеросклероза оценивали путём расчёта индекса Gensini Score [16].

Измерение толщины ЭЖТ проводилось по свободной стенке правого желудочка в конце диастолы [2, 17] в точке перпендикулярного направления ультразвукового луча по отношению к свободной стенке правого желудочка с использованием аортального кольца в качестве анатомического ориентира. Толщину ЭЖТ определяли, исходя из среднего значения эхокардиографических данных, полученных в трёх последовательных сердечных циклах. Толщину ЭЖТ (тЭЖТ) более 5 мм считали утолщением ЭЖТ [18]. Все пациенты были разделены на две группы: группа 1 – без утолщения ЭЖТ (тЭЖТ $\leq$ 5 мм); группа 2 – с утолщением ЭЖТ (тЭЖТ > 5 мм).

К критериям исключения относились: острые атеросклеротические осложнения в предшествующие 6 месяцев; любое острое воспалительное заболевание; наличие текущего или рецидивирующего инфекционного заболевания; хроническая болезнь почек выше С3б класса; наличие онкологических, гематологических или аутоиммунных заболеваний; отказ от участия в исследовании.

Всем пациентам были выполнены антропометрические измерения для оценки общей степени ожирения (был рассчитан индекс массы тела (ИМТ)) и абдоминального ожирения (была измерена окружность талии).

Все пациенты находились на регулярной медикаментозной терапии, приближающейся к оптимальной.

Материалом для исследования являлась венозная кровь, взятая утром натощак. Кровь собирали в пробирки с гепарином и пробирки с активатором свёртывания. Пробирки с активатором свёртывания центрифугировали при ускорении 1500 g. После центрифугирования сыворотку крови отбирали в пластиковые микропробирки, замораживали при -40°C и хранили до последующего исследования.

Мононуклеарные лейкоциты получали из крови с гепарином методом центрифугирования на градиенте плотности (Histopaque 1077, Sigma Aldrich, США). Для оценки содержания $\text{CD4}^{+}\text{CD25}^{\text{hi}}\text{FoxP3}^{+}$ и $\text{CD4}^{+}\text{CD25}^{\text{lo}}\text{FoxP3}^{+}$ Treg-лимфоцитов клетки окрашивали моноклональными антителами к поверхностным антигенам (анти-CD4, конъюгированный с флуорохромом FITC; анти-CD25, конъюгированный с флуорохромом PE) (Becton Dickinson, США), фиксировали и пермеабилizировали клетки с помощью набора буферов для внутриклеточного и внутриядерного окрашивания (Becton Dickinson, США). Затем клетки окрашивали моноклональными антителами к FoxP3, конъюгированными с флуорохромом AF647 (Becton Dickinson, США), фиксировали и добавляли 7-аминоактиномицин D (7-AAD) для окрашивания ядра. Сбор клеток проводили на приборе Amnis FlowSight (Luminex, США) с ла-

зерами 488 нм и 642 нм в программе INSPIRE (Amnis Corporation, США). Для анализа субклеточной локализации FoxP3 применяли программу IDEAS 2.0 (Amnis Corporation, США), включающую мастер для анализа изображений клеток Nuclear Localization Wizard. Результаты выражали в виде % позитивных клеток от исковой популяции. Рассчитывали абсолютное количество клеток в периферической крови по данным общего анализа крови.

С помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови оценивали концентрацию вЧСПБ, IL-10, IL-1 β (все наборы – Вектор-Бест, Россия), TGF- β (набор Invitrogen, ThermoFisher Scientific, Австрия), PCSK9 (набор R&D Systems, Bio-technique, США).

Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП)) (наборы ЗАО «Диакон-ДС», Россия). Содержание глюкозы и гликированного гемоглобина в крови оценивали на автоматических анализаторах Konelab 60i (ThermoFisher Scientific, США) и Cobas 6000 C501 (Rosche, США) соответственно. Рассчитывали соотношение ХС-ЛНП/ХС-ЛВП.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (Q1; Q3)). Критерий Шапиро – Уилка использовали для проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей. В связи с тем, что распределение количественных показателей отличалось от нормального, оценку статистической значимости различий количественных показателей в независимых группах пациентов проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Частоты встречаемости в независимых группах пациентов сравнивали по χ^2 -критерию Пирсона или по точному критерию Фишера. Для оценки взаимосвязи признаков использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$. Для выявления статистически значимых факторов, влияющих на увеличение толщины эпикардальной жировой ткани, была построена модель множественной логистической регрессии, для оценки качества которой была построена ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) и были рассчитаны площадь под кривой (AUC, area under curve), точность, чувствительность и специфичность модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов с толщиной ЭЖТ $\leq$ 5 мм и > 5 мм были сопоставимы между собой по полу, возрасту, наличию и продолжительности сахарного диабета (СД) 2-го типа и артериальной гипертензии (АГ), статусу курения, антропометрическим показателям ожирения и выраженности атеросклероза. (табл. 1). Частота приёма препаратов статинов и вид принимаемо-

го препарата (аторвастатин/розувастатин) в подгруппах пациентов не различались (табл. 1), однако дозировки принимаемых препаратов были выше в группе пациентов с большей толщиной ЭЖТ: 20 (20; 40) против 40 (40; 60) мг/сут. для аторвастатина ($p = 0,019$) и 20 (10; 20) против 30 (20; 40) мг/сут. для розувастатина ($p = 0,030$)).

При оценке метаболических показателей оказалось, что пациенты с толщиной ЭЖТ > 5 мм характеризовались большими концентрациями ХС-ЛНП и величиной соотношения ХС-ЛНП/ХС-ЛВП (несмотря на более интен-

сивную терапию статинами), а также имели тенденцию к уменьшению содержания ХС-ЛВП и увеличению концентрации PCSK9. Показатели гликемии в обеих группах были сопоставимы (табл. 2).

У пациентов с ЭЖТ > 5 мм мы выявили снижение относительного и абсолютного содержания CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов, а также снижение абсолютного содержания CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов с внутриклеточной локализацией FoxP3 (рис. 1). Содержание CD25^{lo}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов в исследуемых группах не различалось (рис. 1).

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Показатели	Пациенты с тЭЖТ ≤ 5 мм ($n = 14$)	Пациенты с тЭЖТ > 5 мм ($n = 16$)	p
Пол: муж./жен.	10/4	12/4	0,999
Возраст, лет	67 (59; 69)	61 (58; 67)	0,224
Наличие АГ, n (%)	14 (100)	15 (93,8)	0,998
Продолжительность АГ, лет	19,5 (15,0; 30,0)	15,0 (12,0; 20,0)	0,217
Наличие СД 2-го типа, n (%)	7 (50)	4 (25)	0,477
Продолжительность СД, лет	0,5 (0; 5)	0 (0; 2)	0,652
ИМТ, кг/м ²	29,2 (25,7; 31,9)	27,0 (24,3; 32,1)	0,854
Окружность талии, см	100 (96; 105)	100,6 (93,0; 111,5)	0,697
тЭЖТ, мм	4,8 (3,9; 5,0)	9,1 (7,8; 11,4)	$< 0,001$
Gensini Score, баллы	30,0 (17,5; 77,0)	53,0 (38,8; 68,5)	0,313
Табакокурение, n (%)	3 (21,4)	8 (50,0)	0,142
Приём статинов, n (%)	14 (100)	15 (93,8)	0,998
Аторвастатин, n (%)	9 (64,3)	8 (50,0)	0,484
Розувастатин, n (%)	5 (35,7)	7 (43,7)	0,722

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS
DEPENDING ON EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS

ТАБЛИЦА 2
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПАЦИЕНТОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Показатели	Пациенты с тЭЖТ ≤ 5 мм ($n = 14$)	Пациенты с тЭЖТ > 5 мм ($n = 16$)	p
Глюкоза натощак, мМ	6,3 (5,3; 6,8)	5,8 (5,2; 7,6)	0,886
Гликированный гемоглобин, %	6,1 (5,8; 8,3)	6,2 (6,0; 6,6)	0,701
Общий холестерол, мМ	3,3 (2,9; 3,8)	4,2 (3,0; 5,4)	0,154
Триглицериды, мМ	1,2 (0,8; 1,9)	1,6 (1,1; 2,1)	0,240
ХС-ЛНП, мМ	1,6 (1,1; 2,1)	2,4 (1,5; 2,8)	0,043
ХС-ЛВП, мМ	1,1 (1,0; 1,3)	1,0 (0,8; 1,1)	0,077
ХС-ЛНП/ХС-ЛВП	1,4 (0,9; 1,9)	2,0 (1,6; 3,0)	0,017
PCSK9, нг/мл	211,1 (180,7; 244,5)	273,9 (199,3; 294,8)	0,087

TABLE 2
METABOLIC PARAMETERS OF PATIENTS
DEPENDING ON EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS

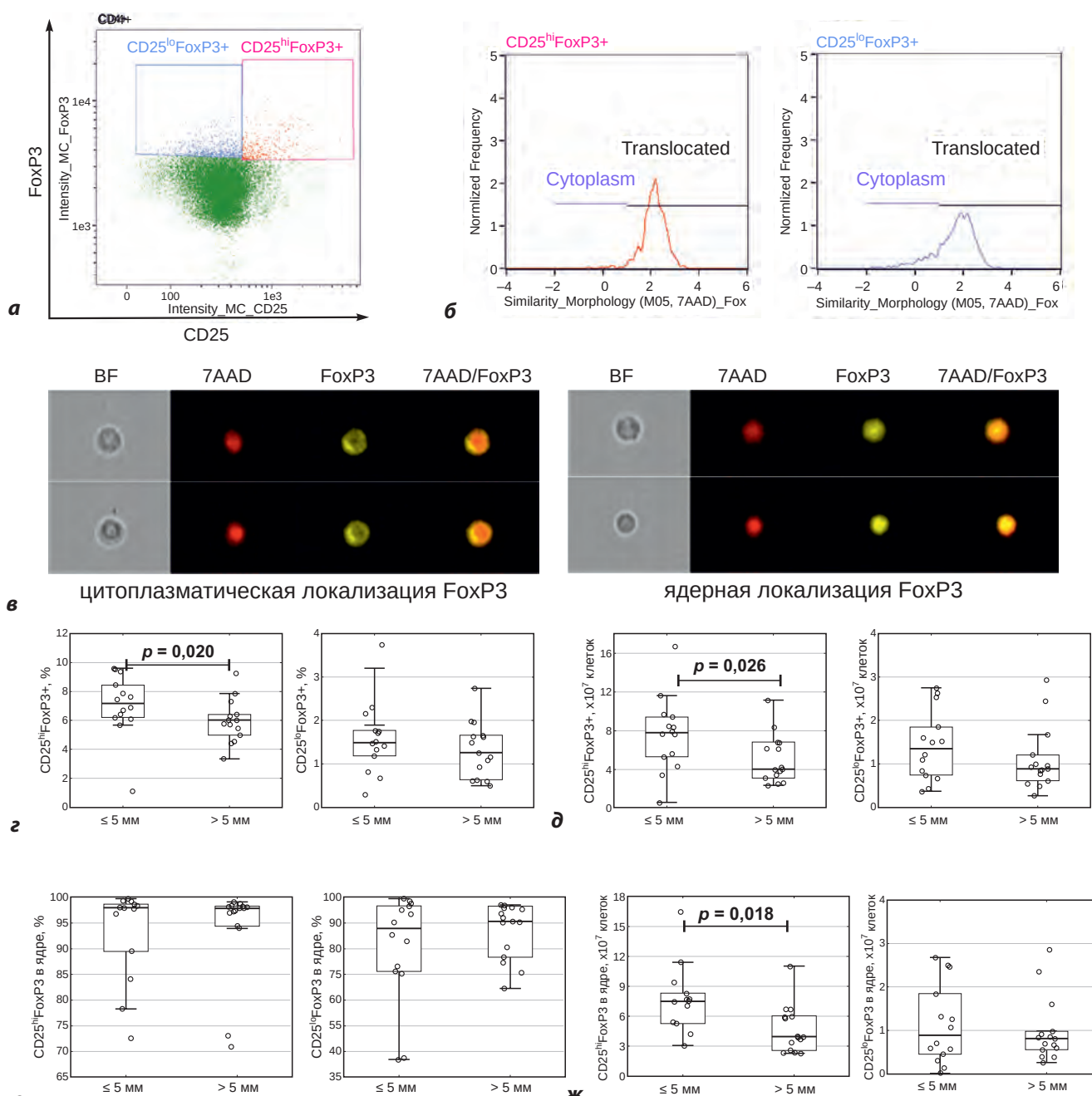


РИС. 1.

Содержание FoxP3⁺ T-регуляторных лимфоцитов и транслокация FoxP3 в ядро: **а** – пример точечной диаграммы, отражающей содержание CD25^{hi}FoxP3⁺- и CD25^{lo}FoxP3⁺-клеток среди CD4⁺-лимфоцитов; **б** – гистограммы, отражающие степень транслокации FoxP3 в ядро; **в** – примеры клеточных изображений, полученных методом проточной цитометрии с визуализацией с цитоплазматической и ядерной локализацией FoxP3 (ядро окрашено красным, FoxP3 окрашен жёлтым); **г** – относительное содержание CD25^{hi}FoxP3⁺- и CD25^{lo}FoxP3⁺-клеток при разной тЭЖТ; **д** – абсолютное содержание CD25^{hi}FoxP3⁺- и CD25^{lo}FoxP3⁺-клеток при разной тЭЖТ; **е** – доля клеток с ядерной локализацией FoxP3 среди CD25^{hi}FoxP3⁺- и CD25^{lo}FoxP3⁺-клеток при разной тЭЖТ; **ж** – абсолютное содержание CD25^{hi}FoxP3⁺- и CD25^{lo}FoxP3⁺-клеток с ядерной локализацией FoxP3 при разной тЭЖТ

FIG. 1.

Number of FoxP3⁺ T regulatory lymphocytes and FoxP3 nuclear translocation: **а** – example of dot plot describing frequency of CD25^{hi}FoxP3⁺ and CD25^{lo}FoxP3⁺ cells among CD4⁺ lymphocytes; **б** – histograms displaying the degree of FoxP3 nuclear translocation; **в** – examples of images obtained during imaging flow cytometry of cells with cytoplasmic and nuclear FoxP3 localization (nucleus is red, FoxP3 is yellow); **г** – relative count of CD25^{hi}FoxP3⁺ and CD25^{lo}FoxP3⁺ cells at various EAT thickness; **д** – number of CD25^{hi}FoxP3⁺ and CD25^{lo}FoxP3⁺ cells at various EAT thickness; **е** – relative count of cells with FoxP3 nuclear localization among CD25^{hi}FoxP3⁺ and CD25^{lo}FoxP3⁺ cells at various EAT thickness; **ж** – number of CD25^{hi}FoxP3⁺ and CD25^{lo}FoxP3⁺ cells with FoxP3 nuclear localization at various EAT thickness

ТАБЛИЦА 3
СОДЕРЖАНИЕ КЛЮЧЕВЫХ ЦИТОКИНОВ И ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Показатели	Пациенты с тЭЖТ ≤ 5 мм (n = 13)	Пациенты с тЭЖТ > 5,4 мм (n = 13)	p
вчСРБ, мг/л	2,1 (1,0; 4,5)	4,9 (3,1; 17,5)	0,044
TGF-β, нг/мл	36,2 (29,1; 38,2)	36,6 (32,4; 42,4)	0,948
IL-10, пг/мл	1,9 (1,7; 3,2)	2,3 (1,8; 2,6)	0,545
IL-1β, пг/мл	0,7 (0,5; 0,9)	1,1 (0,9; 1,4)	0,005

TABLE 3
CONTENT OF KEY CYTOKINES AND HIGH-SENSITIVE C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS DEPENDING ON EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE THICKNESS

ТАБЛИЦА 4
ОЦЕНКИ КОЭФФИЦИЕНТОВ МОДЕЛИ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ И ИХ УРОВНЕЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Показатели	Оценка коэффициента	p
Свободный член	0,228	0,929
вчСРБ, мг/л	-0,101	0,283
IL-1β, пг/мл	-2,378	0,101
CD25 ^{hi} FoxP3 ⁺ Treg, %	0,461	0,143

TABLE 4
VALUES OF THE MULTIPLE LOGISTICS REGRESSION MODEL AND THEIR STATISTICAL SIGNIFICANCE LEVEL

Содержание провоспалительных вчСРБ и IL-1β было выше у пациентов с толщиной ЭЖТ > 5 мм при сопоставимых концентрациях TGF-β и IL-10, ключевых цитокинов Treg-лимфоцитов (табл. 3).

В общей группе пациентов с ИБС содержание CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов отрицательно коррелировало с концентрацией триглицеридов ($r_s = -0,345$; $p = 0,034$) и соотношением триглицериды/ХС-ЛВП ($r_s = -0,388$; $p = 0,016$), а абсолютное содержание CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов и CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов с внутриядерной локализацией FoxP3 было отрицательно взаимосвязано с концентрацией IL-1β ($r_s = -0,374$; $p = 0,038$ и $r_s = -0,389$; $p = 0,031$ соответственно). Только в группе пациентов с толщиной ЭЖТ ≤ 5 мм мы выявили обратную взаимосвязь между содержанием PCSK9 и абсолютным содержанием CD25^{lo}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов ($r_s = -0,608$; $p = 0,036$). У пациентов с большей толщиной ЭЖТ данная взаимосвязь отсутствовала.

По данным корреляционного анализа, толщина ЭЖТ у всех пациентов с ИБС положительно коррелировала с ИМТ ($r_s = 0,336$; $p = 0,037$), окружностью талии ($r_s = 0,379$; $p = 0,017$), сывороточными концентрациями вчСРБ ($r_s = 0,400$; $p = 0,019$) и IL-1β ($r_s = 0,444$; $p = 0,008$) и отрицательно – с относительным содержанием CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов ($r_s = -0,353$; $p = 0,032$).

Мы построили модель множественной логистической регрессии, в соответствии с которой значимыми предикторами утолщения ЭЖТ у пациентов являлись концентрация вчСРБ, концентрация IL-1β и относительное содержание CD25^{hi}FoxP3⁺ T-регуляторных лимфоцитов (табл. 4).

Несмотря на то, что индивидуальный вклад каждого из предикторов в модели по отдельности был статистически не значим, уровень статистической значимости модели в целом был высоким ($p = 0,00403$). Прогностические характеристики модели: точность 80,0 %, чувствительность 75,0 %, специфичность 84,6 %, AUC = 0,891. ROC-кривая модели приведена на рисунке 2. Пороговая вероятность разной степени выраженности утолщения ЭЖТ составила 0,63.

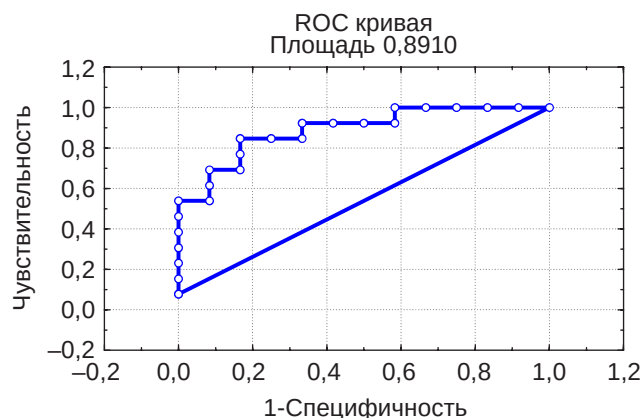


РИС. 2.
ROC-кривая модели множественной логистической регрессии для классификации пациентов в группы с наличием и отсутствием утолщения толщины эпикардиальной жировой ткани более 5 мм

FIG. 2.
ROC-curve of the multiple logistics regression for classification of patients into groups with presence and absence of epicardial adipose tissue thickening above 5 mm

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что увеличение толщины ЭЖТ ассоциируется с возрастанием локальной продукции и накоплением провоспалительных цитокинов [19], взаимосвязь между свойствами данного жирового депо и FoxP3⁺ Т-лимфоцитами, важными регуляторами интенсивности воспалительного ответа, долгое время оставалась неизученной. В нашем исследовании мы впервые показали, что большая толщина ЭЖТ у пациентов с ИБС при сопоставимых антропометрических параметрах общего ожирения (ИМТ, окружность талии) и выраженности коронарного атеросклероза (индекс Gensini Score) ассоциируется со снижением относительного и абсолютного содержания Treg в периферической крови, причём снижается также абсолютное количество клеток с внутридермальной локализацией FoxP3.

Взаимосвязь между развитием воспаления и утолщением ЭЖТ может быть амбивалентной. Утолщение ЭЖТ было выявлено при многих воспалительных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, псориаз, множественный склероз, инфицирование вирусом иммунодефицита человека [19]. В то же время условия воспаления провоцируют усиление адипогенеза, хотя изначально данный процесс носит защитный характер [20].

Сведения о взаимосвязи между FoxP3⁺ Treg и аккумуляцией ЭЖТ отсутствуют. Тем не менее, известно, что Treg-лимфоциты способны взаимодействовать с адипоцитами и другими иммунными клетками подкожной и висцеральной жировой ткани [21]. Показано, что при адаптивном переносе циркулирующие Treg-клетки животных имеют тропность к жировой ткани, где они способствуют экспрессии мРНК генов, регулирующих термогенез, и трансформации подкожной и эпидидимальной белой жировой ткани в бежевую, что благотворно сказывается на поддержании благоприятного метаболического профиля [21]. Это приобретает особое значение, поскольку у здоровых людей адипоциты ЭЖТ имеют фенотип, близкий к бурой жировой ткани, а при накоплении эпикардального жира меняют свои свойства и приобретают всё больше черт белой жировой ткани [19].

Сохранность иммунорегуляторной функции при ожирении зависит от локализации клеток. Так, развитие ожирения ассоциировалось со снижением относительного и абсолютного количества Treg-лимфоцитов в висцеральной жировой ткани, однако Treg в подкожной жировой ткани и селезёнке оставались интактными [12, 14]. Несмотря на то, что мы показали обратную взаимосвязь между содержанием FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов в периферической крови и толщиной ЭЖТ, необходимо дальнейшее изучение клеточного состава собственно стромально-сосудистой фракции ЭЖТ, поскольку количество Treg-клеток в ней и субклеточная локализация FoxP3 могут отличаться от циркуляторного пула. Поэтому интерес для дальнейших исследований представляет сравнительный анализ содержания Treg в циркуляции и эпикардальном жировом депо с последующей оценкой взаимосвязи данных параметров с тЭЖТ.

Можно предположить ряд механизмов, которые могли вызывать снижение содержания Treg-лимфоцитов у пациентов с большей толщиной ЭЖТ. Пациенты с толщиной ЭЖТ > 5 мм характеризовались повышением содержания ХС-ЛНП и соотношения ХС-ЛНП/ХС-ЛВП. Учитывая, что терапия статинами в данной группе пациентов была более интенсивной, наиболее вероятно, это связано с исходно более неблагоприятным липидным профилем у этих больных. В недавнем исследовании было показано, что увеличение содержания ХС-ЛНП ассоциировалось с провоспалительными изменениями в ЭЖТ у пациентов с хронической ИБС [22]. Известно, что повышение концентрации ЛНП непосредственно способно вызывать нарушение относительного содержания, функции, стабильности и миграционной активности Treg-клеток, таким образом, способствуя прогрессированию воспаления у пациентов с атеросклерозом [23]. В то же время дозы статинов у всех пациентов, включённых в наше исследование, были относительно невысокими в связи с развитием побочных эффектов или достижением максимально переносимой дозы препарата. Известны плейотропные эффекты статинов, в том числе и в отношении Treg-лимфоцитов, не связанные с их гиполипидемическим действием. Так, было показано, что интенсификация терапии аторвастатином (увеличение дозировки с 20 до 80 мг/сут.) приводила к увеличению содержания Treg-лимфоцитов у пациентов со стабильной ИБС, в то время как возрастание дозировки гидрофильного розувастатина подобного эффекта не вызывало [24]. Однако следует отметить, что культивирование Treg-клеток с высокими дозами аторвастатина *in vitro* приводило к снижению их иммуносупрессорных свойств и уменьшению экспрессии ключевых молекул, в том числе и транскрипционного фактора FoxP3 [25]. Актуальным является проведение проспективных исследований, направленных на более пристальное изучение гиполипидемических и плейотропных эффектов статинов в отношении содержания и функциональной активности Treg-лимфоцитов в сопоставлении с изучением состояния ЭЖТ у пациентов с ИБС. К тому же приверженность пациентов к терапии статинами в рамках нашей работы не изучалась, но потенциально могла оказать влияние на полученные результаты.

У пациентов с большей толщиной ЭЖТ мы обнаружили тенденцию к увеличению концентрации PCSK9. PCSK9, основной пул которой продуцируется гепатоцитами, регулирует липидный обмен, способствуя лизосомальной деградации рецептора липопротеинов низкой плотности [26]. Было показано, что PCSK9 влияет также на работу иммунной системы: подавление экспрессии гена *PCSK9* приводило к увеличению продукции IL-10, TGF- β и Treg-лимфоцитов [27]. Однако несмотря на важную роль PCSK9 в поддержании гомеостаза Treg-лимфоцитов и регуляции липидного обмена, изменение её концентрации у пациентов в зависимости от толщины ЭЖТ было лишь на уровне тенденции, а взаимосвязи с содержанием субпопуляций FoxP3⁺-клеток при большей толщине ЭЖТ отсутствовали. Требуется проведение дальнейших исследований для выяснения места PCSK9

в развитии эпикардального ожирения и иммунорегуляторного дисбаланса у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

При утолщении ЭЖТ мы не выявили изменения содержания ключевых факторов роста Treg-лимфоцитов, TGF- β и IL-10. Однако дефицит Treg-клеток ассоциировался с увеличением содержания провоспалительного цитокина IL-1 β и маркера системного воспаления vCSPB, которые в комплексе с относительным содержанием CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов детерминировали увеличение толщины ЭЖТ. В исследовании, выполненном ранее другой группой ученых, также была показана взаимосвязь между циркуляторной концентрацией vCSPB и толщиной ЭЖТ у пациентов с метаболическим синдромом [28]. По результатам исследования CANTOS, ингибирование IL-1 β препаратом моноклональных антител канакиумабом у пациентов с концентрацией vCSPB > 2 мг/л, перенёсших инфаркт миокарда, сопровождалось снижением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [29]. Учитывая выявленную в нашем пилотном исследовании взаимосвязь между толщиной ЭЖТ и провоспалительными биомаркерами, важно учитывать свойства эпикардального жирового депо при дальнейшем изучении терапевтических подходов, направленных на контроль воспаления у пациентов с атеросклерозом.

У нашего исследования имеется ряд ограничений, среди которых основными являются небольшой объём выборки, отсутствие проспективного наблюдения за пациентами и отсутствие данных у пациентов без ИБС. Кроме того, в настоящее время отсутствует унифицированный подход к оценке у пациентов толщины ЭЖТ. Несмотря на то, что многие группы исследователей оценивают толщину ЭЖТ в конце систолы [30], оценка толщины ЭЖТ в конце диастолы, подобно тому, как это было выполнено в нашем исследовании, также является оправданной для лучшего соотнесения с результатами, полученными в ходе компьютерной и магнитно-резонансной томографии [2, 17]. Использованное в нашей работе пограничное значение толщины ЭЖТ, равное 5 мм, не является стандартизованным для определения наличия эпикардального ожирения, но было предложено A.G. Bertaso и соавт. (2013) в результате анализа данных наиболее крупных исследований ЭЖТ методом эхокардиографии, выполненных в диастолу [18]. Однако факт обратной взаимосвязи между толщиной ЭЖТ и содержанием Treg-лимфоцитов, выявленный в нашей работе, является основанием для проведения более крупных проспективных исследований, имеющих целью трансляцию полученных данных в клинику, поскольку Treg-лимфоциты характеризуются высоким терапевтическим потенциалом [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого пилотного исследования свидетельствуют о снижении содержания CD4⁺CD25^{hi}FoxP3⁺ Treg-лимфоцитов в периферической крови и ядерной транслокации транскрипционного фак-

тора FoxP3 в них при увеличении толщины эпикардальной жировой ткани у пациентов с ИБС. Выявленные изменения не связаны с антропометрическими параметрами ожирения и тяжестью коронарного атеросклероза и ассоциируются с признаками системного воспаления и более неблагоприятным липидным профилем сыворотки крови.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00010).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы данной статьи выражают благодарность Н.Ю. Марголис за помощь в статистической обработке результатов и О.А. Трубачевой за помощь в пробоподготовке образцов для проточной цитометрии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022; 19: 593-606. doi: 10.1038/s41569-022-00679-9
2. Давыдова А.В., Никифоров В.С., Халимов Ю.Ш. Толщина эпикардальной жировой ткани как предиктор сердечно-сосудистого риска. *Consilium Medicum*. 2018; 20(10): 91-94. [Davydova AV, Nikiforov VS, Khalimov YuS. Thickness of epicardial adipose tissue as a predictor of cardiovascular risk. *Consilium Medicum*. 2018; 20(10): 91-94. (In Russ.).] doi: 10.26442/2075-1753_2018.10.91-94
3. Блинова Н.В., Азимова М.О., Жернакова Ю.В., Саидова М.А., Терновой С.К., Железнова Е.А., и др. Оценка эпикардальной жировой ткани методом эхокардиографии в стратификации риска у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением. *Системные гипертензии*. 2020; 17 (4): 74-79. [Blinova NV, Azimova MO, Zhernakova JV, Saidova MA, Ternovoy SK, Zheleznova EA, et al. Assessment of epicardial adipose tissue by echocardiography for risk stratification in young adults with abdominal obesity. *Systemic Hypertension*. 2020; 17(4): 74-79. (In Russ.).] doi: 10.26442/2075082X.2020.4.200557
4. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 282-301. [Romantsova TI. Adipose tissue: Colors, depots and functions. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(3): 282-301. (In Russ.).] doi: 10.14341/omet12748
5. Кологривова И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е., Винницкая И.В., Кравченко Е.С., Трубачева О.А. Взаимосвязь факторов воспаления и метаболических параметров при ожирении у пациентов с артериальной гипертонией высокого и очень высокого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (5): 27-33. [Kologrivova IV, Koshelskaya OA, Suslova TE, Vinnitskaya IV, Kravchenko ES, Trubacheva OA. Interplay of inflammation and metabolic factors in comorbid obesity and arterial hypertension of high and very high risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; (5): 27-33. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-27-33

6. Foks AC, Lichtman AH, Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(2): 280-287. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303568
7. Feldhoff LM, Rueda CM, Moreno-Fernandez ME, Sauer J, Jackson CM, Choungnet CA, et al. IL-1 β induced HIF-1 α inhibits the differentiation of human FOXP3+ T cells. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 465. doi: 10.1038/s41598-017-00508-x
8. Rueda CM, Rodríguez-Perea AL, Moreno-Fernandez M, Jackson CM, Melchior JT, Davidson WS, et al. High density lipoproteins selectively promote the survival of human regulatory T cells. *J Lipid Res.* 2017; 58(8): 1514-1523. doi: 10.1194/jlr.M072835
9. Wang R, Liu H, He P, An D, Guo X, Zhang X, et al. Inhibition of PCSK9 enhances the antitumor effect of PD-1 inhibitor in colorectal cancer by promoting the infiltration of CD8+ T cells and the exclusion of Treg cells. *Front Immunol.* 2022; 13: 947756. doi: 10.3389/fimmu.2022.947756
10. Ferreira RC, Simons HZ, Thompson WS, Rainbow DB, Yang X, Cutler AJ, et al. Cells with Treg-specific FOXP3 demethylation but low CD25 are prevalent in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2017; 84: 75-86. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.009
11. Ni X, Kou W, Gu J, Wei P, Wu X, Peng H, et al. TRAF6 directs FOXP3 localization and facilitates regulatory T-cell function through K63-linked ubiquitination. *EMBO J.* 2019; 38(9): e99766. doi: 10.15252/embj.201899766
12. Zeng Q, Sun X, Xiao L, Xie Z, Bettini M, Deng T. A unique population: Adipose-resident regulatory T cells. *Front Immunol.* 2018; 9: 2075. doi: 10.3389/fimmu.2018.02075
13. Deilulis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in T regulatory cell numbers. *PLoS One.* 2011; 6(1): e16376. doi: 10.1371/journal.pone.0016376
14. Donninelli G, Del Cornò M, Pierdominici M, Scazzocchio B, Vari R, Varano B, et al. Distinct blood and visceral adipose tissue regulatory T cell and innate lymphocyte profiles characterize obesity and colorectal cancer. *Front Immunol.* 2017; 8: 643. doi: 10.3389/fimmu.2017.00643
15. Yu Y, Bai H, Wu F, Chen J, Li B, Li Y. Tissue adaptation of regulatory T cells in adipose tissue. *Eur J Immunol.* 2022; 52(12): 1898-1908. doi: 10.1002/eji.202149527
16. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983; 51(3): 606. doi: 10.1016/S0002-9149(83)80105-2
17. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol.* 2015; 15(5): 416-419. doi: 10.5152/akd.2015.5991
18. Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: Definition, measurements and systematic review of main outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(1): e18-e28. doi: 10.5935/abc.20130138
19. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20): 2360-2372. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.509
20. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab.* 2014; 20(1): 103-118. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.005
21. Fang W, Deng Z, Benadjaoud F, Yang D, Yang C, Shi GP. Regulatory T cells promote adipocyte beiging in subcutaneous adipose tissue. *FASEB J.* 2020; 34(7): 9755-9770. doi: 10.1096/fj.201902518R
22. Papotti B, Opstad TB, Åkra S, Tønnessen T, Braathen B, Hansen CH, et al. Macrophage polarization markers in subcutaneous, pericardial, and epicardial adipose tissue are altered in patients with coronary heart disease. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1055069. doi: 10.3389/fcvm.2023.1055069
23. Pinzon Grimaldos A, Bini S, Pacella I, Rossi A, Di Costanzo A, Minicocci I, et al. The role of lipid metabolism in shaping the expansion and the function of regulatory T cells. *Clin Exp Immunol.* 2022; 208(2): 181-192. doi: 10.1093/cei/uxab033
24. Филатова А.Ю., Потехина А.В., Рулева Н.Ю., Радюхина Н.В., Арефьева Т.И. Влияние аторвастатина и розувастатина у пациентов с атеросклерозом на показатели клеточного иммунитета и на активацию лейкоцитов *in vitro*. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23(8): 59-64. [Filatova AYU, Potekhina AV, Ruleva NYu, Radyukhina NV, Arefieva TI. The influence of atorvastatin and rosuvastatin in atherosclerosis on the parameters of cellular immunity and *in vitro* leucocyte activation. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(8): 59-64. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-59-64
25. Rodríguez-Perea AL, Rojas M, Velilla-Hernández PA. High concentrations of atorvastatin reduce *in vitro* function of conventional T and regulatory T cells. *Clin Exp Immunol.* 2019; 196(2): 237-248. doi: 10.1111/cei.13260
26. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circ Res.* 2014; 114(6): 1022-1036. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621
27. Frostegård J. The role of PCSK9 in inflammation, immunity, and autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18(1): 67-74. doi: 10.1080/1744666X.2022.2017281
28. Cho DH, Joo HJ, Kim MN, Lim DS, Shim WJ, Park SM. Association between epicardial adipose tissue, high-sensitivity C-reactive protein and myocardial dysfunction in middle-aged men with suspected metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17(1): 95. doi: 10.1186/s12933-018-0735-7
29. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of interleukin-1 β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(14): 1660-1670. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
30. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Роль эпикардального ожирения в развитии диастолической дисфункции левого желудочка. *Кардиология.* 2023; 63(7): 32-38. [Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. The role of epicardial obesity in the development of left ventricular diastolic dysfunction. *Kardiologiya.* 2023; 63(7): 32-38. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2023.7.n2120

Сведения об авторах

Колозрикова Ирина Вячеславовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: kiv@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4537-0008>

Харитонова Ольга Анатольевна – младший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2818-5882>

Дмитрюков Алексей Александрович – лаборант-исследователь отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: aldmn9k@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6924-966X>

Кравченко Елена Сергеевна – младший научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: nikonovaes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1235-9956>

Кошельская Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: koshel@live.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6679-1269>

Суслова Татьяна Евгеньевна – кандидат медицинских наук, руководитель отделения клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9645-6720>

Information about the authors

Irina V. Kologrivova – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: kiv@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4537-0008>

Olga A. Kharitonova – Junior Research Officer at the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2818-5882>

Alexey A. Dmitriukov – Clinical Research Assistant at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: aldmn9k@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6924-966X>

Elena S. Kravchenko – Junior Research Officer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: nikonovaes@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1235-9956>

Olga A. Koshelskaya – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: koshel@live.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6679-1269>

Tatiana E. Suslova – Cand. Sc. (Me.), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9645-6720>