

Взаимосвязь структуры и секреторной функции жировой ткани с развитием атеросклероза по данным позитронно-эмиссионной томографии. Обзор литературы

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0002

© М. Е. Бугрий, И. В. Сергиенко, В. Б. Сергиенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Михаил Евгеньевич Бугрий, Игорь Владимирович Сергиенко, Владимир Борисович Сергиенко. 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.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0002

Абстракт

Нарушение эндокринной функции жировой ткани в виде дисбаланса адипокинов и снижения выработки адипонектина является одним из пусковых моментов атеросклероза с развитием воспалительной реакции эндотелия и эндотелиальной дисфункции. Точная оценка состояния жировой ткани и бурого жира по данным двухэнергетической абсорбциометрии и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в условиях фармакологической стимуляции агонистами β_3 -адренорецепторов позволяет более точно характеризовать степень дисадипокинемии. Позитронно-эмиссионная томография является одним из самых чувствительных и точных методов, позволяющих оценивать патологические процессы в атеросклеротической бляшке с использованием ряда радиофармпрепаратов, таких как ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -фторид натрия и радиофармпрепараты на основе изотопа ^{68}Ga .

Ключевые слова: атеросклероз, жировая ткань, адипонектин, бурая жировая ткань, двухэнергетическая абсорбциометрия, позитронно-эмиссионная томография, ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -фторид натрия, ^{68}Ga .

Relationship of adipose tissue structure and secretory function with the atherosclerosis development according to positron emission tomography. Review

M. E. Bugriy, I. V. Sergienko, V. B. Sergienko

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Abstract

Endocrine function impairment with adipokine disbalance and decreasing adiponectin production is key point of atherosclerosis development with endothelial inflammation and dysfunction. Precise estimation of adipose tissue and brown fat by Dual-energy X-ray absorptiometry and FDG PET/CT with pharmacological stimulation by β_3 -adrenoceptor agonist allow more accurately characterize degree of adipokine imbalance and be independent atherosclerosis risk factor. Positron emission tomography is one of most sensitive and accurate methods for atherosclerosis plaque assessment with some radiopharmaceuticals, include ^{18}F -FDG, ^{18}F -sodium fluoride and ^{68}Ga radiopharmaceuticals.

Keywords: atherosclerosis, adipose tissue, adiponectin, brown adipose tissue, Dual-energy X-ray absorptiometry, positron-emission tomography, ^{18}F -FDG, ^{18}F -sodium fluoride, ^{68}Ga .

Являясь важнейшим источником энергетических ресурсов организма человека, жировая ткань также осуществляет синтез гормонов, во многом влияющих на энергетический обмен, в т.ч. углеводный и жировой метаболизм, а также на состояние сосудистого русла, иммунный ответ и даже репродуктивную функцию [1]. Избыточное содержание жировой ткани в организме человека и как крайняя его степень – ожирение – является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза, артериальной гипертензии, сахарного диабета и других тяжелых заболеваний [2, 3]. Одним из пусковых моментов развития этих заболеваний является нарушение продукции адипокинов, т.е. гормонов жировой ткани, как с провоспалительным так и противовоспалительным механизмом действия [4]. Существенный прирост массы жировой ткани в процессе развития ожирения может приводить к значительному дисбалансу продукции адипокинов с развитием инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге атеросклероза [5].

В то же время одним из немногих адипокинов с защитными (в т.ч. ангиопротективными) свойствами является адипонектин [6]. Реализуя свой эффект путем связывания с рецепторами AdipoR1, AdipoR2 и T-кадгеринном [7], адипонектин обладает широким спектром положительных метаболических эффектов: повышение чувствительности тканей к инсулину, изменение баланса липопротеинов в сторону повышения концентрации антиатерогенных. Ангиопротективный эффект адипонектина реализуется за счет стимуляции выработки NO и ингибирования процессов адгезии, миграции, пролиферации и кальцификации в сосудистой стенке, а также в результате ограничения трансформации макрофагов в «пенистые» клетки [8]. Единственным источником продукции адипонектина выступает жировая ткань; несмотря на это, у пациентов с ожирением было продемонстрировано парадоксальное снижение его уровня [9]. Более того, прогрессирование ожирения ведет к усилению выраженности гипoadипонектинэмии с закономерным усугублением инсулинорезистентности и дислипидемии [10]. Накопление липидов в стенке артерий стимулирует иммунный ответ и развитие воспалительной реакции эндотелия [11, 12]. С нарушением баланса факторов гомеостаза эндотелия как следствие эндотелиальной дисфункции, проявляющейся в первую очередь нарушением синтеза оксида азота, простаглицлина, эндотелийзависимого гиперполяризирующего фактора, ангиотензина 2 и простаглицлина H2, происходит патологическое усиление адгезии и миграции лейкоцитов, в т.ч. моноцитов, и их превращение в макрофаги. В результате активного фагоцитоза окисленных липопротеидов макрофаги превращаются в пенистые клетки [13]. Прогрессирование интимального воспаления и его хронизация с формированием так называемого инфламмоса,

в первую очередь NLRP3, ведет к активации продукции интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) с потенцированием и прогрессированием атеросклероза [14]. В то же время в ряде исследований было продемонстрировано прямое влияние гипoadипонектинэмии на высокий уровень продукции ИЛ-1 β [15]. Все эти исследования однозначно позиционируют адипонектин как один из важнейших защитных факторов с позитивным влиянием на углеводный и жировой обмены с антиатерогенным и антидиабетическим эффектом.

Весьма значимыми представляются результаты клинических исследований, посвященных влиянию адипонектина на течение заболеваний системы кровообращения. В исследовании Efstathiou S.P. et al. [16] была продемонстрирована прямая корреляция между уровнем адипонектина и выживаемостью возрастных пациентов при ишемическом инсульте. В работе Pischon T. et al. [17] аналогичная корреляция показана у мужчин, перенесших острый инфаркт миокарда; при высоком уровне адипонектина риск инфаркта был ниже. Несмотря на эти данные, в более поздних работах показано, что высокий уровень адипонектина повышает общую летальность и смертность при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [18] преимущественно у пациентов старшей возрастной группы [19, 20]. Такая неоднозначность клинического влияния продукции адипонектина получила название адипонектинового парадокса [21]. В аналитической работе Kizer J.R. был высказана идея, что уровень адипонектинэмии может иметь широкий спектр клинических эффектов в зависимости от возраста, пола пациента, наличия сопутствующих заболеваний и состояний, включая ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, осложненное течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, сердечную и почечную недостаточность [22]. В любом случае разрешение проблемы адипонектинового парадокса потребует дальнейших, в т.ч. проспективных, клинических исследований.

Интересным также представляется изучение влияния количественных показателей и состава жировой ткани на продукцию адипонектина. Известно, что избыток жировой ткани в организме приводит к гипoadипонектинэмии, однако в силу неравномерности распределения жира вызывает интерес как степень снижения выработки адипонектина в зависимости от факта выраженности ожирения, так и влияние ее неравномерности [23]. В настоящее время общепринятым показателем ожирения считается индекс массы тела (ИМТ). Но в силу существенных различий конституциональных особенностей строения тела данный показатель имеет ряд недостатков [24]. ИМТ не учитывает возрастные и половые особенности строения тела, не позволяет проводить количественную оценку распределения жировой ткани в организме и ее избытка, в т.ч. андронидный и гиноидный типы ожирения. Более того, существенной проблемой

является качественная и количественная оценка висцерального жира. И конечно, ИМТ может быть повышен у здоровых людей с развитой мышечной тканью, например у спортсменов [25].

Все эти существенные недостатки не позволяют использовать индекс массы тела как надежный метод оценки состояния жировой ткани в организме. Необходимость точного и стандартизованного подхода в оценке состава тела с возможностью количественной оценки состояния жировой ткани диктует потребность в применении более объективных методов инструментальной диагностики. При этом недостаточная распространенность МРТ и высокая лучевая нагрузка при КТ делают эти, пусть и достаточно чувствительные, методы ограниченно пригодными к широкому применению, особенно в качестве скрининга. В этом плане весьма информативной оказалась методика двухэнергетической абсорбциометрии (DXA), которая довольно просто позволяет проводить количественную оценку распределения жировой ткани [26]. Помимо определения массовых и объемных показателей содержания жировой ткани в организме и ее распределения, метод позволяет отдельно оценивать уровень висцерального жира [27], что имеет важное прогностическое значение в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Применение DXA также позволяет более корректно характеризовать эндокринную функцию жировой ткани, поскольку избыточное висцеральное ожирение является независимым фактором риска артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза [29]. Таким образом, возможность стандартизованной количественной оценки жировой ткани при DXA делает этот метод крайне ценным для кардиологических пациентов.

Помимо понимания влияния количественных характеристик жировой ткани в организме на риски сердечно-сосудистых заболеваний не меньшая роль принадлежит ее качественному составу. Повышенный интерес к изучению состава жировой ткани привел к пониманию ее неоднородности в виде двух основных подтипов – белой жировой ткани и бурой [30]. Адипоциты белой жировой ткани большей своей частью представляют депо липидов, в первую очередь триглицеридов с малым количеством органелл. Наоборот, адипоциты бурой жировой ткани богаты органеллами, в первую очередь митохондриями, а липидное депо представлено группой адипосом небольшого размера, позволяющих осуществлять быстрое высвобождение энергетических ресурсов [31]. Более того, возможность быстрого высвобождения тепловой энергии делает бурый жир важным элементом терморегуляции.

Интересна также эндокринная функция адипоцитов жировой ткани в разрезе выработки адипонектина. Как было сказано выше, выработка адипонектина находится в обратной корреляционной зависимости от объема жировой ткани. Так, в работе Iacobellis G. et al. [32], где изучение

жировой ткани происходило на послеоперационном материале жировой клетчатки брюшинного пространства в области надпочечников, было показано, что количество адипонектина в бурой жировой ткани в несколько раз выше, чем в белой. Однако такой вариант изучения состава жировой ткани малоприменим при исследовании *in vivo*. В работе было также показано, что на поверхности адипоцитов бурой жировой ткани экспрессируются β_3 -адренорецепторы. Были сделаны выводы, что их активация, как и активация других β -адренорецепторов, приводит к усилению внутриклеточного метаболизма, проявляющегося в липолизе и выработке АТФ в митохондриях, что приводит к усилению теплопродукции [33]. Этим обосновывается возможность визуализации метаболизма адипоцитов бурой жировой ткани при их активации. Идеальным вариантом такого исследования может служить метод *in vivo* визуальной диагностики метаболически активных процессов – позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с универсальным метаболическим радиофармпрепаратом (РФП) – фтордезоксиглюкозой, меченной фтором-18 (^{18}F -ФДГ). Проникая в адипоцит через GLUT-переносчики, ^{18}F -ФДГ претерпевает превращение в ФДГ-6-фосфат, который аккумулируется в цитоплазме, отражая степень выраженности энергозатратных процессов [34]. Главной проблемой визуализации бурого жира была необходимость его активации. С этой целью в ранних исследованиях использовалась т.н. холодовая проба, когда испытуемых помещали в помещение с пониженной температурой воздуха, чем достигалась стимуляция теплопродукции, в первую очередь за счет липолиза бурой жировой ткани [35]. Подобный эффект периодически наблюдается у пациентов, направляемых на ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при неправильной подготовке. Нахождение пациента в холодной атмосфере как до, так и после введения ^{18}F -ФДГ зачастую приводит к различному по интенсивности и локализации накоплению РФП в бурой жировой ткани. Это может вызывать трудности в выявлении очаговой патологии соответствующей локализации. Существенным ограничением данного подхода метаболической активации бурой жировой ткани является его нестандартизованность и необходимость помещения испытуемого в некомфортные условия.

Решением проблемы стандартизации метаболической активации адипоцитов бурой жировой ткани явился селективный агонизм β_3 -адренорецепторов. Сравнительно недавно помимо классических (включая норадrenalин и адреналин) появился новый селективный β_3 -адреномиметик в виде препарата мирабегрон. Основным показанием к его применению было лечение гиперактивности мочевого пузыря. В то же время исследователями была предложена концепция использования мирабегрона с целью активации метаболизма бурой жировой

ткани [36]. В результате клинического исследования Baskin A.S. et al. [37] выяснилось, что мирабегрон оказался эффективным препаратом, применение которого позволяло надежно визуализировать бурю жировую ткань при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ.

Таким образом, в настоящее время имеется возможность изучения взаимосвязи уровня адипокинэмии, количественных показателей жировой ткани, в т.ч. степени висцерального ожирения по данным двухэнергетической абсорбциометрии и уровня метаболизма бурого жира при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Применение данного комплексного подхода привнесет новое качество в изучение проблемы возникновения, развития и прогрессирования атеросклероза, позволит более точно оценивать взаимосвязь между структурой, секреторной функцией жировой ткани и патологическими процессами, протекающими в атеросклеротических бляшках, благодаря возможности их *in vivo* визуализации.

В последние годы получили значительное развитие методы инструментальной диагностики атеросклероза. Применение контрастных препаратов при сосудистых ультразвуковых исследованиях позволяет определять признаки нестабильности атеросклеротических бляшек (АСБ) в виде структурных изменений, зон кальциноза и участков неоваскуляризации [38]. Значительное развитие получила инвазивная коронарная ангиография с появлением внутрисосудистого ультразвукового исследования. С помощью этого метода возможно не только оценивать состояние сосудистой стенки, протяженность и объем атеросклеротического поражения, но и осуществлять визуализацию его морфологической структуры [39]. Несмотря на значительное развитие методов лучевой диагностики атеросклероза, единственным направлением, позволяющим проводить *in vivo* молекулярные исследования, остаются методы ядерной медицины и в первую очередь – ПЭТ/КТ [40]. С момента начала использования универсального метаболического трейсера ^{18}F -ФДГ стала очевидна возможность применения ПЭТ/КТ в изучении механизмов функционирования АСБ [41]. Очаговое накопление ^{18}F -ФДГ в атеромах обусловлено большим разнообразием энергетически активных процессов, включая адгезию и миграцию лейкоцитов (в т.ч. моноцитов) в интиму артерий, трансформацию моноцитов в макрофаги с фагоцитозом окисленных липопротеидов и превращением в пенистые клетки [42]. В ранних работах продемонстрирована возможность визуализации воспалительных процессов в АСБ магистральных артерий, в т.ч. при ретроспективном анализе клинических исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями [43]. Более того, была продемонстрирована взаимосвязь между выявлением воспалительного процесса в АСБ при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и риском сосудистых катастроф, в т.ч. ишемического инсульта [44] и инфаркта ми-

окарда [45]. Также определена взаимосвязь между степенью интенсивности воспаления и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка [46] и состоянием секреторной функции жировой ткани [47].

Несмотря на свои очевидные достоинства, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ на сегодняшний день является далеко не единственным методом ядерной медицины, позволяющим изучать разнообразные патофизиологические процессы при атеросклерозе [48].

Надо заметить, что многообразие патологических процессов при возникновении, развитии и прогрессировании атеросклероза позволяет реализовать их *in vivo* визуализацию путем в числе прочего создания специфичных для конкретного механизма РФП. В этой связи достаточно интересными и перспективными на сегодняшний день представляются возможности применения РФП на основе изотопа галлия-68 (^{68}Ga). Главным достоинством данных препаратов является генераторный способ получения изотопа, что не требует развертывания циклотронно-производственного комплекса. В этой связи ^{68}Ga -РФП получили достаточно широкое распространение, в т.ч. в исследованиях, посвященных изучению проблемы атеросклероза. В работе Armani C. et al. было показано присутствие на поверхности макрофагов рецепторов к гормону соматостатину [49]; аффинитетом к данному типу рецепторов обладают т.н. ^{68}Ga -DOTA-пептиды. В одной из первых работ у пациентов с острым коронарным синдромом было продемонстрировано селективное накопление ^{68}Ga -DOTATATE в нестабильных бляшках коронарных артерий [50]. Аналогичная способность накопления в клинически значимых АСБ позже была показана и в случае поражения сонных артерий [51]. Сложность и многообразность процессов, протекающих в нестабильных бляшках, диктует потребность в разработке препаратов, направленных на суперселективную визуализацию конкретного патологического механизма прогрессирования заболевания. В последние годы появился ряд новых РФП, позволяющих проводить дифференциацию истинного прогрессирования и дестабилизации атеросклероза от его стабильного течения. Так применение ^{68}Ga -Pentixafor реализует возможность визуализации CXCR4-рецептора хемокинов как фактора, приводящего к прогрессированию и дестабилизации атеросклеротической бляшки. Его суперселективное накопление в нестабильных АСБ представлено в работе Derlin T. et al. [52] при коронарных событиях и в исследовании Li X, et al. [53] у пациентов с клинически значимым атеросклерозом сонных артерий. Помимо этого, реализована возможность ПЭТ/КТ-визуализации активированных макрофагов с использованием меченных антител ^{68}Ga -NOTA-anti-MMR [54] и экспрессии матриксной металлопротеиназы 2/9, также в рамках ПЭТ/КТ с РФП на основе ^{68}Ga – ^{68}Ga -DOTA-TCRP-1 [55].

Наконец, еще одним очень важным и перспективным РФП выступает ^{18}F -фторид натрия. В процессе развития и прогрессирования атеросклероза помимо воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке также наблюдается т.н. микрокальцификация [56]. Причем, если на поздних стадиях атеросклероза наличие макрокальцификации, как правило, означает стабилизацию заболевания со снижением риска внезапных коронарных событий, то микрокальцификация, протекающая на более ранних стадиях атеросклероза, чаще является одним из признаков его дестабилизации [57]. В клинических исследованиях, где применялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -фторидом натрия, было показано накопление данного РФП в инфарктсвязанных АСБ коронарных артерий, причем уровень накопления коррелировал с признаками нестабильности по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [58]. Более того, по данным той же работы, ПЭТ/КТ с ^{18}F – фторидом натрия более точно, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выявляла нестабильные бляшки. Наконец, в обзоре Piri R. et al. [59] высказано предположение о необходимости проведения ПЭТ/КТ как с ^{18}F -ФДГ, так и с ^{18}F -фторидом натрия с целью отражения различных механизмов прогрессирования и дестабилизации атеросклероза. В настоящее время продолжается клиническое исследование PREFFIR [60], в котором при проспективном анализе будет оцениваться роль ПЭТ/КТ в выявлении нестабильных атером.

Заключение

Изучение особенностей физиологии жировой ткани и ее эндокринной функции привело к пониманию потенцирующего влияния дисбаланса адипокинов и гипопродукции адипонектина как одного из пусковых моментов атеросклероза. Возможности двухэнергетической абсорбциометрии как стандартизованного метода количественной оценки жировой ткани позволяют точнее характеризовать степень дисадипокинэмии. Существенное влияние на этот дисбаланс может оказывать наличие и метаболическая активность бурой жировой ткани; позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ в условиях метаболической стимуляции агонистом β_3 -адренорецепторов мирабегроном позволяет осуществлять диагностику бурой жировой ткани и уровня ее метаболизма. Наконец, ПЭТ/КТ с различными селективными радиофармпрепаратами является ключевым диагностическим подходом в изучении патологических механизмов функционирования атеросклеротических бляшек, что начинает активно развиваться и демонстрироваться во многих научных исследованиях.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Arthur C. Guyton, John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology. 11th Edition. Elsevier Inc., 2008. Russian. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология / пер. с англ. под ред. В.И. Кобрин. М., Логосфера, 2008.*
2. Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. *The guide to atherosclerosis and coronary artery disease. Media-Medica; 2007:21-28,298-329. Russian. (Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. Чазова ЕИ, чл.корр. Кухарчука ВВ, проф. Бойцова С.А. М. «Media Medica», 2007:21-28,298-329).*
3. Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology. National leadership. GEOTAR-Media;2018:330-7. Russian. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 330-337.*
4. Vorotnikov AV, Stafeev IS, Menshikov MY, Parfyonova YV, Shestakova MV. *Latent inflammation and defect in adipocyte renewal as a mechanism of obesity-associated insulin resistance. Biochemistry, 2019;84(11):649-67. Russian. Воротников А.В., Стафеев Ю.С., Меньшиков М.Ю., Шестакова М.В., Парфенова Е.В. Латентное воспаление и нарушение обновления жировых депо как механизм развития резистентности к инсулину при ожирении. Биохимия. 2019;84(11):649-667.*
5. Lovren F, Teoh H, Verma S. *Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights. Can J Cardiol. 2015; 31:177-183. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.031>.*
6. Tereshchenko IV, Kamenskikh YA, Suslina AA. *Adiponectin in health and disease // Terapevticheskiy arkhiv. - 2016; 88(12):126-32. Russian. Терещенко И.В., Каменских Я.А., Суслин А.А. Адипонектин в норме и патологии. Терапевтический архив. 2016;88(12):126-132.*
7. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. *A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. Nature. 2013;503(7477):493-499. <https://doi.org/10.1038/nature12656>.*
8. Achari AE, Jain SK. *Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>.*

9. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meerri A, Saif-Ali R. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):99. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-99>.
10. Al-Dagbri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkbarfy KM, Charalampidis P, Livadas S, Kollias A, Sabico SL, Chrousos GP. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(2):183-189. <https://doi.org/10.1111/eci.12030>.
11. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-2117. <https://doi.org/10.1172/jci57132>.
12. Kwaiifa IK, Babari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. <https://doi.org/10.3390/biom10020291>.
13. Sena CM, Pereira AM, Seiza R. The endothelial dysfunction-A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:2216-2231. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.08.006>.
14. Verma S, Gupta M, Ridker PM. Therapeutic Targeting of Inflammation in Atherosclerosis: We Are Getting Closer. *Can J Cardiol*. 2012;28(6):619-622. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.09.008>.
15. Abonen TM, Saltevo JT, Kautiainen HJ, Kumpusalo EA, Vanbala MJ. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:285-291. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.001>.
16. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, et al. Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(9):1915-1919. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000177874.29849.f0>
17. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-1737. <https://doi.org/10.1016/j.jaccreview.2004.06.063>
18. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*. 2007;167:1510-1517. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1510>.
19. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, Bouter LM, Matsuzawa Y, Shimomura I, Heine RJ. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1489-1496. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1436>.
20. Poehls J, Wassel CL, Harris TB, Havel PJ, Swarbrick MM, Cummings SR, Newman AB, Satterfield S, Kanaya AM. Health ABC Study. Association of adiponectin with mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetologia*. 2009;52:591-595. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1261-7>.
21. Sattar N, Nelson SM. Adiponectin, diabetes, and coronary heart disease in older persons: Unraveling the paradox. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3299-3301. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1435>.
22. Kizer JR. Adiponectin, Cardiovascular Disease, and Mortality: Parsing the Dual Prognostic Implications of a Complex Adipokine. *Metabolism*. 2014;63(9):1079-1083. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.06.011>.
23. Ozcelik F, Yuksel C, Arslan E, Genc S, Omer B, Serdar MA. Relationship between visceral adipose tissue and adiponectin, inflammatory markers and thyroid hormones in obese males with hepatosteatosis and insulin resistance. *Arch Med Res*. 2013;44(4):273-280. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.04.001>.
24. Bhurosy T, Jeewon R. Pitfalls of Using Body Mass Index (BMI) in Assessment of Obesity Risk. *Curr Res Nutr Food Sci*. 2013;1(1):71-76. <https://doi.org/10.12944/crnfsj.1.1.07>.
25. Walsh J, Heazlewood IT, Climestein M. Body Mass Index in Master Athletes: Review of the Literature. *J Lifest Med*. 2018;8(2):79-98. <https://doi.org/10.15280/jlm.2018.8.2.79>.
26. Lorente Ramos RM, Azpeitia Armón J, Arriñaga Galeano N, Mucoz Hernández A, García Gymez JM, Gredilla Molinero J. Dual energy X-ray absorptiometry: fundamentals, methodology, and clinical applications. *Radiologia*. 2012;54:410-423. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2011.09.005>.
27. Borga M, West J, Bell JD, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018;66:887-895. <https://doi.org/10.1136/jim-2018-000722>.
28. Kerkadi A, Suleman D, Abu Salab L, Lotfy C, Attieh G, Bawadi H, Shi Z. Adiposity Indicators as Cardio-Metabolic Risk Predictors in Adults from Country with High Burden of Obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:175-183. <https://doi.org/10.2147/dmso.s238748>.
29. Bouchi R, Nakano Y, Obara N, Takeuchi T, Murakami M, Asakawa M, Sasahara Y, Numasawa M, Minami I, Izumiyama H, Hashimoto K, Yoshimoto T, Ogawa Y. Clinical relevance of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as a simultaneous evaluation of fatty liver disease and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:64. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0384-7>.
30. Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277-359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>.
31. Frankl J, Sherwood A, Clegg DJ, Scherer PE, Ilz OK. Imaging Metabolically Active Fat: A Literature Review and Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20:5509. <https://doi.org/10.3390/ijms20215509>.

32. Iacobellis G, Di Gioia C, Petramala L, Chiappetta C, Serra V, Zinamosca L, Marinelli C, Ciardi A, De Toma G, Letizia C. Brown Fat Expresses Adiponectin in Humans. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:126751. <https://doi.org/10.1155/2013/126751>.
33. Zhao J, Unelius L, Bengtsson T, Cannon B, Nedergaard J. Coexisting β -adrenoceptor subtypes: significance for thermogenic process in brown fat cells. *Am J Physiol. Cell Physiol* 1994;267:C969–C979. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.267.4.c969>.
34. Esen Akkas B, Gukslan D, Gьner L, Ilgin Karabacak N. FDG uptake in brown adipose tissue—a brief report on brown fat with FDG uptake mechanisms and quantitative analysis using dual-time-point FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl.* 2011;30(1):14–18. <https://doi.org/10.1016/j.remnm.2010.05.006>
35. van Marken Lichtenbelt WD, Vanbommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1500–1508. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0808718>
36. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elua E, Kessler SH, Kahn PA, English J, Chatman K, Trauger SA, Doria A, Kolodny GM. Activation of Human Brown Adipose Tissue by a β 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Cell Metab.* 2015;21(1):33–38. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.009>.
37. Baskin AS, Linderman JD, Brychta RJ, McGehee S, Anflick-Chames E, Cero C, Johnson JW, O'Mara AE, Fletcher LA, Leitner BP, Duckworth CJ, Huang S, Cai H, Garraffo HM, Mollo CM, Dieckmann W, Tolstikov V, Chen EY, Gao F, Narain NR, Kiebish MA, Walter PJ, Herscovitch P, Chen KY, Cypess AM. Regulation of Human Adipose Tissue Activation, Gallbladder Size, and Bile Acid Metabolism by a β 3-Adrenergic Receptor Agonist. *Diabetes.* 2018;67(10):2113–2125. <https://doi.org/10.2337/db18-0462>.
38. Pogorelova OA, Tripoten MI, Balakbonova TV. Contrast-enhanced carotid ultrasound: current status. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(12):114–123. Russian. Погорелова ОА, Трипотень МИ, Балахоннова ТВ. Ультразвуковое исследование сонных артерий с контрастным усилением: современное состояние вопроса. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(12):114–123. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-12-114-123>.
39. Mironov VM, Merculov EV, Tereshchenko AS, Milenkin BI, Samko AN. Clinical application of a coronary intravascular ultrasound study. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2013;5:38–49. Russian. Миронов ВМ, Меркулов ЕВ, Терещенко АС, Миленкин БИ, Самко АН. Клиническое применение внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2013;5:38–49.
40. Sergienko VB. Radionuclide studies of atherosclerosis. *Russian cardiology bulletin.* 2009;2:78–83. Russian. Сергиенко ВБ. Радионуклидные исследования при атеросклерозе. *Кардиологический вестник,* 2009;2:78–83.
41. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL. Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *J Nucl Med.* 2004;45(11):1898–1907.
42. Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamabashi N. Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *J Nucl Med.* 1994;35:104–112.
43. Sergienko VB, Panchkovskaya EV, Manukova VA, Rudas MS. Positron emission tomography in diagnosis atherosclerotic plaques in oncology patients. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;4:45–8. Russian. Сергиенко ВБ, Панчковская ЕВ, Манукова ВА, Рудас МС. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических пациентов. *Тер. архив.* 2010;4:45–48.
44. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnstrum P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, Arch BN, Pickard JD, Weissberg PL. Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Circulation.* 2002;105:2708–2711. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020548.60110.76>.
45. Cheng VY, Slomka PJ, Le Meunier L, Tamarappoo BK, Nakazato R, Dey D, Berman DS. Coronary arterial 18F-FDG uptake by fusion of PET and coronary CT angiography at sites of percutaneous stenting for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2012;53:575–583. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.097550>
46. Tabara N, Kai H, Yamagishi S, Mizoguchi M, Nakaura H, Ishibashi M, Kaida H, Baba K, Hayabuchi N, Imaizumi T. Vascular inflammation evaluated by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is associated with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(14):1533–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.11.046>.
47. Choi HY, Kim S, Yang SJ, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: analysis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(4):944–949. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.220673>.
48. Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Patiss.* 2018, 56–65. Russian. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения / под ред. В.В. Кухарчука. М.: Патисс, 2018. С. 56–65.
49. Armani C, Catalani E, Balbarini A, Bagnoli P, Cervia D. Expression, pharmacology, and functional role of somatostatin receptor subtypes 1 and 2 in human macrophages. *J Leukoc Biol.* 2007;81:845–855. <https://doi.org/10.1189/jlb.0606417>.

50. Rominger A, Saam T, Vogl E, Ubleis C, la Fougere C, Furstner S, Haug A, Cumming P, Reiser MF, Nikolaou K, Bartenstein P, Hacker M. *In vivo* imaging of macrophage activity in the coronary arteries using ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT: correlation with coronary calcium burden and risk factors. *J Nucl Med.* 2010;51:193-197. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.070672>.
51. Pedersen SF, Sandholt BV, Keller SH, Hansen AE, Clemmensen AE, Sillesen H, Huujsgaard L, Ripa RS, Kjær A. ^{64}Cu -DOTATATE PET/MRI for detection of activated macrophages in carotid atherosclerotic plaques: studies in patients undergoing endarterectomy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:1696-1703. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.305067>.
52. Derlin T, Sedding DG, Dutzmann J, Hagbikia F, König T, Napp LC, Schulze C, Owsianski-Hille N, Wester HJ, Kropf S, Thackeray JT, Bankstahl JP, Geworski L, Ross TL, Bauersachs J, Bengel FM. Imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in culprit and nonculprit coronary atherosclerotic plaque using motion-corrected [^{68}Ga]pentixafor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Oct;45(11):1934-1944. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4076-2>.
53. Li X, Heber D, Leike T, Beitzke D, Lu X, Zhang X, Wei Y, Mitterhauser M, Wadsak W, Kropf S, Wester HJ, Loeue C, Hacker M, Haug AR. [^{68}Ga]Pentixafor-PET/MRI for the detection of Chemokine receptor 4 expression in atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018 Apr;45(4):558-566. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04322-7>.
54. Varasteh Z, Mohanta S, Li Y, Lypez Armbruster N, Braeuer M, Nekolla SG, Habenicht A, Sager HB, Raes G, Weber W, Hernot S, Schwaiger M. Targeting mannose receptor expression on macrophages in atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-knockout mice using ^{68}Ga -NOTA-anti-MMR nanobody: non-invasive imaging of atherosclerotic plaques. *EJNMMI Res.* 2019 Jan 21;9(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13550-019-0474-0>.
55. Kiugel M, Hellberg S, Kökelö M, Liljenböck H, Saanijoki T, Li XG, Tuomela J, Knuuti J, Saraste A, Roivainen A. Evaluation of [^{68}Ga]Ga-DOTA-TCTP-1 for the Detection of Metalloproteinase 2/9 Expression in Mouse Atherosclerotic Plaques. *Molecules.* 2018 Dec 1;23(12). <https://doi.org/10.3390/molecules23123168>.
56. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Apr 18;47(8 Suppl):C13-18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065>.
57. Panb L, Lairez O, Ruidavets JB, Galinier M, Carriü D, Ferriures J. Coronary artery calcification: From crystal to plaque rupture. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(10):550-561. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.04.003>
58. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah AS, Calvert PA, Craighead FH, Yeoh SE, Wallace W, Salter D, Fletcher AM, van Beek EJ, Flapan AD, Uren NG, Behan MW, Cruden NL, Mills NL, Fox KA, Rudd JH, Dweck MR, Newby DE. ^{18}F -fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9918):705-713. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61754-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61754-7)
59. Piri R, Gerke O, Huilund-Carlsen PF. Molecular imaging of carotid artery atherosclerosis with PET: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jul;47(8):2016-2025. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04622-y>.
60. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278211>.