

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ. ЕСТЬ ЛИ МЕСТО СТАТИНАМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АДИПОЗОПАТИИ?



© Д.А. Бородкина^{1,2*}, Груздева О.В.^{1,3}, Е.И. Паличева^{1,3}, О.Л. Барбараш^{1,3}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева, областной диабетологический центр, г. Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Настоящий обзор посвящен анализу данных по изучению влияния ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы на эндокринную функцию жировой ткани на фоне ожирения. Нарушение метаболизма жировой ткани, как и количество жира, является ключевым фактором в патофизиологии ожирения и развитии сопутствующих ему заболеваний. Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), катализирующей начальные стадии биосинтеза холестерина в печени. Поэтому традиционно печень рассматривается как основной орган-мишень для статинов. В работе отражены результаты исследований молекулярных механизмов действия статинов на углеводный и липидный обмен, адипокиновый и воспалительный баланс в жировой ткани на примере изолированных адипоцитов (*in vivo*) и в живом организме (*in vitro*), влияние статинов на действие инсулина, а также возможности развития патологических состояний, связанных с инсулинорезистентностью и развитием сахарного диабета 2 типа (СД2). Доказанные клинические эффекты гиполипидемического действия статинов позволяют по-новому взглянуть и еще глубже изучать их возможное влияние и на другие звенья в развитии ожирения, а в перспективе – использовать их в качестве терапевтического средства для медикаментозной коррекции ожирения и борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: статины, адипозопатия, жировая ткань.

INFLAMMATION OF ADIPOSE TISSUE. IS THERE A PLACE FOR STATINS TO CORRECT ADIPOSOPATHY?

© Daria A. Borodkina^{1,2*}, Olga V. Gruzdeva^{1,3}, Elena I. Palicheva^{1,3}, Olga L. Barbarash^{1,3}.

¹Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²"Kemerovo regional clinical hospital", Kemerovo, Russia

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

This review is devoted to the analysis of data on the effect of inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on the endocrine function of adipose tissue in obesity. Violation of metabolism of adipose tissue, as well as the amount of fat, are a key factor in the pathophysiology of obesity and the development of concomitant diseases. Statins are competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) that catalyze the initial stage of cholesterol biosynthesis in the liver. Therefore, traditionally, the liver is considered as the main target organ for statins. The results of studies of molecular mechanisms of action of statins on carbohydrate and lipid metabolism, adipokine and inflammatory balance in adipose tissue on the example of isolated adipocytes (*in vivo*) and in living organism (*in vitro*) are presented. Effect of statins on the action of insulin, as well as the possibility of developing pathological conditions associated with insulin resistance and the development of type 2 diabetes mellitus (DM 2). The proven clinical effects of cholesterol-lowering action of statins, allow new insights and to further explore their possible impact on other links in the development of obesity, and potentially to use them as therapeutic agents for pharmacological correction of obesity and the fight against cardiovascular diseases.

KEYWORDS: statins, adiposopathy, adipose tissue.

Ожирение является одной из важнейших проблем здравоохранения, а масштабность его распространения носит характер эпидемии [1]. Широкое распространение представление об опасности ожирения получило благодаря результатам Фрамингемского исследования, продемонстрировавшего ассоциацию между тяжелыми формами ожирения и увеличением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также смертности от них [2]. По данным ВОЗ, ежегодно по меньшей

мере 2 млн человек умирают от последствий ожирения и избыточного веса [3].

Развитие ожирения сопровождается анатомическими и функциональными аномалиями адипоцитов, называемых адипозопатией, или «воспалением жировой ткани», что приводит к эндокринным и иммунным нарушениям [4]. Адипозопатия может напрямую влиять на риск развития ССЗ за счет анатомической близости перикардального и периваскулярного жировых депо

к миокарду и сосудам, а также на риск возникновения сахарного диабета 2 типа (СД2), поскольку портальная вена проходит сквозь толщу висцерального жирового депо, обеспечивая непосредственное поступление синтезируемых веществ в гепатоциты [5]. И косвенно – путем развития или прогрессирования основных факторов риска ССЗ и СД2, высокого артериального давления, дислипидемии, инсулинорезистентности (ИР), адипокинового дисбаланса и т.д. [6].

Недавно целевая группа по профилактике ССЗ в США и Европе рекомендовала более активное использование статинов для первичной профилактики ССЗ у взрослых [7, 8]. Препараты этой группы снижают концентрацию в плазме липопротеинов низкой плотности, ингибируют воспалительные реакции, улучшают эндотелиальную функцию, нивелируют окислительный стресс и снижают активность тромбоцитов. Известны также противовоспалительные эффекты статинов, например, их влияние на активность лейкоцитов и снижение уровня С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ-1) и растворимого протеина sCD40L [9]. Эти эффекты проявляются у пациентов не только с гиперхолестеринемией, но и с нормальным уровнем холестерина.

Традиционно основной точкой воздействия статинов рассматривался гепатоцит. Полученные новые данные об эндокринных свойствах жировой ткани позволили рассматривать адипоцит как еще одну перспективную точку приложения для действия статинов. Благодаря синтезу целого комплекса гормоноподобных веществ – адипокинов, жировая ткань участвует в регуляции липидного и углеводного обмена, нарушение которых является общепризнанным патриципантом в этиологии и патогенезе ССЗ [10].

Изучение влияния статинов на метаболизм адипоцитов представляет большой научный и практический интерес. Особенно интересна оценка антиатерогенного, противовоспалительного и антилиполитического эффектов статинов, реализуемых через адипоциты жировой тканью.

Проведен анализ фактических данных по исследованию эффектов статинов на гормональную и провоспалительную активность жировой ткани. В настоящем обзоре рассматриваются ключевые эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, как позитивные, так и негативные в отношении жировой ткани.

УЧАСТИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЛИПИДНОМ ОБМЕНЕ И ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА НЕГО

В физиологических условиях жировая ткань играет роль буфера в липидном обмене. Липиды, поступающие с пищей (экзогенный источник), всасываются из кишечника в виде хиломикрон (ХМ) или же, синтезируемые гепатоцитами (эндогенный источник) в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), транспортируются для хранения в жировой ткани (ЖТ). Эти липопротеины состоят из холестерина, триглицеридов (ТГ), фосфолипидов и аполипопротеинов А (в основном апоА-I и апоА-II), апоС и апоЕ. Взаимодействие между апоА-I и поверхностными рецепторами в периферических тканях, а именно транспортерами АТФ и поглопителя рецептора класса В первого типа (SRB1), обеспечи-

вает транспортировку холестерина в клетку. В ЖТ этот процесс идет с участием фермента липопротеинлипазы (LPL). LPL, выделяемая адипоцитами, катализирует гидролиз ТГ, связанных с ЛПОНП или ХМ. Свободные жирные кислоты (СЖК) проникают в клетки ЖТ и запасаются в жировых каплях в виде ТГ. Также липидный состав адипоцитов формируется за счет липогенеза de novo из нелипидных предшественников. При необходимости запасаемые ТГ гидролизуются чувствительной к гормонам липазой, активируемой циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Образующиеся СЖК поступают в просвет капилляров, где нековалентно связываются с альбуминами и транспортируются в печень [11].

Гипертрофия адипоцитов сопровождается преобладанием процессов липолиза и увеличением количества циркулирующих СЖК. На фоне воспаления ЖТ происходит активация аденилатциклазы (АЦ), повышение цАМФ и фосфорилирование липазы [12]. Активация в адипоцитах гормончувствительной триглицеридлипазы, диацилглицеридлипазы и моноацилглицеридлипазы и их последовательное действие приводят к гидролизу ТГ в диацилглицериды, а затем – моноацилглицериды [13]. Однако главным образом мобилизация ЖК на фоне адипозопатии опосредуется изменением не активности триглицеридлипазы, а доступности запасов жира для нее. Поверхность жировой капли в адипоците покрыта белками перилипинами, которые препятствуют взаимодействию ферментов с ТГ. Фосфорилирование этих белков изменяет их функции, и они начинают привлекать триглицеридлипазы к расщеплению липидной капли. Этот процесс заканчивается выбросом СЖК и глицерола и их поглощением другими тканями. СЖК в физиологических условиях используется скелетными мышцами и миокардом в окислении и производстве энергии, а глицерол – печенью в глюконеогенезе. При поглощении СЖК могут подвергаться повторной этерификации глицерол-3-фосфатом (глицерол-3Р), приводящей к синтезу новых молекул ТГ. Этот процесс катализируется диацилглицеролацилтрансферазой (DGAT) и стимулируется инсулином [14]. Первоначально инсулин стимулирует усвоение глюкозы адипоцитами (активируя транспортер глюкозы GLUT-4 (GLUT4)), которая затем преобразуется в ацетил-КоА. Ацетил-КоА преобразуется ацетил-КоА-карбоксилазой (ACC) в малонил-КоА, что запускает синтез СЖК [15]. В то же время инсулин ингибирует транслокацию СЖК в митохондрии и, следовательно, β-окисление. В совокупности это приводит к увеличению количества субстратов (ацетил-КоАА) и коферментов (никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН2) из пентозо-фосфатного пути окисления глюкозы) и созданию условий для синтеза холестерина.

При избытке СЖК формируется состояние, именуемое липотоксичностью. Липотоксичность включает аномалии метаболизма глюкозы и липидов. Высвобождение большого количества СЖК из ЖТ в портальную вену обеспечивает переизбыток субстрата для синтеза ТГ в печени. Там же синтезируется большое количество апоВ и ЛПОНП, богатых ТГ. ЛПОНП в кровяном русле подвергаются воздействию фермента LPL, активность которого контролируется содержанием инсулина в крови. Воспаление ЖТ характеризуется снижением чувствительности адипоцитов к действию инсулина и развитию ИР. ИР

замедляет удаление ЛПОНП из кровотока и снижает содержание защитных (антиатерогенных) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Статины являются конкурентными ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), катализирующей начальные стадии биосинтеза холестерина (превращение ГМГ-КоА в мевалонат – предшественник стероидов) в печени. Лактоновое кольцо статинов имеет структурное сходство с мевалонатом и вследствие этого обладает сродством к ГМГ-КоА-редуктазе и может с ней связаться, конкурируя с мевалонатом за ее активный центр. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения ГМГ-КоА в мевалонатную кислоту – промежуточный продукт в синтезе молекулы ХС. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание ХС, происходит компенсаторное повышение активности рецепторов ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и ускорение катаболизма ХС-ЛПНП. Результатом является снижение уровня общего холестерина в плазме крови на 21–55%, ХС-ЛПНП и ТГ – на 30% и 6%, соответственно и увеличение на 2–10% ХС-ЛПВП [16, 17].

Более сильные статины нового поколения, такие как аторвастатин, церивастатин и питавастатин (NK-104), также снижают концентрацию ТГ [18]. Они способны подавлять индукцию синтеза глицерол-3-фосфат ацилтрансферазы – фермента, участвующего в синтезе ТГ из СЖК в печени, в результате чего и уменьшается синтез ТГ. В экспериментах показано, что у мышей с искусственно вызванным высоким уровнем ТГ и метаболическим синдромом, развившимся на фоне кормления их фруктозой, добавление в рацион аторвастатина вызывало снижение уровня ТГ и СЖК. Данный эффект можно объяснить и тем, что аторвастатин блокирует экспрессию белков ChREBP, локализованных в ядре клеток, ответственных за синтез СЖК из метаболитов углеводного обмена, с вовлечением протеинкиназы А [19]. Кроме того, лечение статинами также увеличивает концентрацию антиатерогенного ХС ЛПВП в плазме и apoA-I, которые играют решающую роль в обратном транспорте холестерина. Эти наблюдения, вероятно, имеют клиническую значимость, так как высокие уровни ЛПВП и apoA-I протективно влияют на риск развития ишемической болезни сердца [20]. Более того, исследования у трансгенных животных показали, что избыточная экспрессия apoA-I человека у мышей [21] и кроликов [22] увеличивает уровни холестерина в плазме apoA-I и ХС ЛПВП, что приводит к ингибированию атерогенеза в диетически и генетически индуцированных животных моделях атеросклероза.

В ряде исследований статины продемонстрировали непосредственное влияние на активность липидного обмена в адипоцитах. Так, питавастатин повышает количество рецепторов в зрелых адипоцитах, усиливающих липолиз и уменьшающих накопление липидов, предотвращая гипертрофию адипоцитов и увеличивая число юных адипоцитов [23]. Интенсивное лечение аторвастатином приводит к регрессии эпикардальной ЖТ [24]. Статины увеличивают экспрессию мРНК ЛПВП в преадипоцитах и адипоцитах, активируя различные факторы транскрипции, такие как SREBP и PPAR γ [25],

и эти последствия приводят к снижению уровней ТГ и ЛПОНП [26].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ СТАТИНОВ ПРИ АДИПОЗОПАТИИ

Избыточное накопление ЖТ, кроме гипертрофии адипоцитов, ассоциировано с хроническим низкоактивным воспалением, характеризующимся нарушением цитокинового баланса [27]. Перенасыщение адипоцитов СЖК сопровождается их ускоренным некрозом. Гибель клеток вызывает массивную макрофагальную инфильтрацию жировой ткани. Такое увеличение содержания макрофагов в ЖТ ассоциировано с увеличением экспрессии провоспалительных адипоцитокинов оставшимися адипоцитами, что, в свою очередь, может вносить значительный вклад в развитие связанного с ожирением хронического воспаления и метаболических нарушений. Так, на фоне ожирения адипоциты способны синтезировать: факторы с активностью цитокинов (адипсин, ИЛ-1 β , -6, -8, -17D, -18, моноцитарный хемоаттрактант-белок-1, ингибирующий фактор миграции макрофагов, резистин, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и т.д.); белки острой фазы воспаления (α -1 кислотный гликопротеин, церулоплазмин, СРБ, гаптоглобин, антагонист рецептора IL-1, липокалина, металлопротеин, пентаксин-3, ингибитор активатора плазминогена-1 и сывороточный амилоид А); белки альтернативной системы комплемента (адипсин, ацилирующий стимулирующий белок); хемотаксические/хемоаттрактанты для иммунных клеток (эотаксин, индуцируемый интерфероном белок, моноцитарный хемоаттрактант-белок-1, фактор макрофагальной колонии, фактор ингибирования миграции макрофагов, стромальный производный фактор-1, протеин сосудистой адгезии и молекула адгезии сосудистых клеток-1) [28, 29].

В крупных рандомизированных исследованиях 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS, JUPITER показано снижение уровня маркеров воспаления на фоне терапии статинами [30–34]. Так, в клиническом исследовании JUPITER оценивалось непосредственное влияние статинов на маркеры воспаления на примере 17 802 «практически здоровых мужчин и женщин» с уровнем ХС-ЛПНП <130 мг/дл и высокочувствительным уровнем СРБ $\geq 2,0$ мг/л, которые были рандомизированы на розувастатин 20 мг/сут или плацебо. В ходе исследования регистрировалось снижение концентрации СРБ и ИЛ-6 у пациентов, получавших розувастатин. Установлено, что противовоспалительное действие статинов предшествует по времени гипополипидемическому и, по-видимому, не связано с ним. На основе полученных результатов высказано предположение, что этот эффект мог быть достигнут благодаря снижению воспаления ЖТ на фоне применения статинов. Последующие работы подтвердили противовоспалительные эффекты статинов при адипозопатии.

К. Wang и соав. исследовали противовоспалительные эффекты аторвастатина (10 мг/кг/день) и розувастатина (3 мг/кг/день) на мышцах с диет-индуцированным ожирением. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы способствовали уменьшению объема ЖТ и размеров адипоцитов. Статины также улучшали антигенспецифический иммунитет,

подавляя активность Т-киллеров и интенсивность секреции IgG. А также, не только снижали концентрацию ФНО- α и ИЛ-6, но и экспрессию их мРНК [35].

Причина подобного эффекта была раскрыта Y. Yamada и соавт. В своем исследовании они изучали влияние аторвастатина в дозе 6 мг/кг или 20 мг/кг массы тела в сутки на выработку маркеров воспаления ЖТ крыс линии *fa/fa Zucker fatty rats* (ZFR, *Lep^{rfa}*). В настоящее время эти грызуны являются наиболее известной животной моделью для изучения метаболического синдрома [36]. У этих грызунов обнаружена мутация гена рецептора лептина на 5 хромосоме, что приводит к снижению связывания лептина с поверхностью рецептор-экспрессирующих клеток (без изменения сродства к лептину) и к развитию устойчивости к лептину в головном мозге, вследствие чего у них развиваются гиперфагия и ожирение уже на 4-й неделе их жизни. Эти нарушения сочетаются с небольшой гипергликемией, резистентностью к инсулину, гиперинсулинемией, гиперлипидемией и умеренной гипертензией. В плазме крови этих крыс повышено содержание ХС, ЖК и ТГ, а в печени обнаружена гиперпродукция липопротеинов. Увеличение концентрации ТГ в крови связано с накоплением ЛПОНП, а увеличение ХС крови – с его увеличением во фракциях ЛПОНП и ЛПВП. Применение аторвастатина у ZFR-крыс сопровождалось уменьшением объема висцеральных адипоцитов, причем регресс гипертрофии адипоцитов был дозозависимым. Аторвастатин ингибировал экспрессию гена $\gamma 2$ -рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (*peroxisome proliferator-activated receptors*, PPARs) в ЖТ, основными лигандами которых являются СЖК. Он также повышал активность активации 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), фермента контролирующей энергетический баланс клетки. В результате активации АМПК клетка переходит в энергосберегающее состояние: блокирует синтез жирных кислот и активирует их окисление. В жировой ткани АМПК участвует в регуляции липолиза путем прямого фосфорилирования липазы, приводя к ингибированию последующей активации протеинкиназы А. Так, экспрессия конститутивно активной формы АМПК снижает липолиз, стимулированный изопроterenолом, тогда как подавление активности АМПК увеличивает липолиз в адипоцитах. Применение аторвастатина инактивировало транскрипционный фактор NF- κ B в адипоцитах. Универсальный фактор транскрипции NF- κ B контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Полученные результаты позволили сделать вывод, что аторвастатин уменьшает гипертрофию адипоцитов и воспаление в висцеральной ЖТ.

Изучение влияния аторвастатина на образцы висцеральной и подкожной ЖТ, полученные у пациентов с дислипидемией и нормолипидемией, показало, что после 48 ч культивирования в обеих группах снижалась выработка ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в супернатанте, полученном от висцеральных адипоцитов [37].

Схожие данные были получены при инкубировании трех видов клеток: преадипоцитов человека, адипоцитов в первичной культуре клеток и клеток линии SGBS с розувастатином. Инкубация клеток с 10 мкМ розувастатином приводила к 50% снижению уровня белка

PAI-1 и уровней его мРНК. Дальнейшие эксперименты показали, что розувастатин ингибирует экспрессию PAI-1 и высвобождение из адипоцитов человека через MEK-1-зависимый, но не зависящий от NF κ B механизм, в отличие от аторвастатина [38].

В то время как другой представитель данного класса – симвастатин не продемонстрировал убедительных данных о подавлении продукции PAI-1. Но он способен вызывать статистически значимое снижение секреции, а также экспрессии MCP-1. Основным эффектом его действия реализуется через ингибирование транскрипционного фактора NF- κ B, как и у аторвастатина [39].

Кроме того, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы ингибируют синтез мевалоновой кислоты. Мевалонат является не только субстратом синтеза ХС, но и предшественником нестероидных изопреноидов, которые, активируя ядерные рецепторы PPAR α через цепь промежуточных взаимодействий различных протеинов, могут являться ответственными за противовоспалительные свойства статинов.

ВЛИЯНИЕ НА ЛЕПТИН И АДИПОНЕКТИН

С момента своего открытия в 1994 г. лептин был одним из наиболее популярных и исследуемых адипокинов. Первоначально исследования лептина были сосредоточены на изучении его влияния на чувство насыщения, энергетический баланс и активацию симпатической нервной системы [40]. Однако в последующем гиперлептинемия была идентифицирована как независимый фактор риска для различных сердечно-сосудистых патологий, включая атеросклеротическую болезнь коронарных артерий. В течение последнего десятилетия многие исследования включали лептин в качестве важного посредника в эндотелиальной дисфункции и неинтимальной гиперплазии. Кроме того, полученные недавно данные свидетельствуют о негативных эффектах паракринного лептина, секретируемого из периваскулярной ЖТ, на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. С учетом высокой значимости гиперлептинемии и лептинорезистентности в риске развития ССЗ изучение возможного влияния ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы на секрецию лептина представляет существенный интерес.

Роль статинов в регуляции обмена лептина достаточно противоречива. Ряд клинических исследований *in vivo* демонстрирует, что терапия статинами связана с уменьшением концентрации лептина [41, 42], другие, напротив, показали, что терапия статинами не влияет на концентрацию лептина [43, 44]. Выявленный дуализм может быть связан с популяционными особенностями, наличием сопутствующих заболеваний, получаемой дозой, продолжительностью лечения, а также использованием разных по своим физико-химическим свойствам статинов. Кроме того, ЖТ состоит из нескольких типов клеток, включая иммунные клетки, которые могут изменять общий ответ на ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, внося вклад в микроокружение, отличное от адипоцитов в условиях контролируемой клеточной культуры.

Большинство исследований *in vitro*, проводившихся с использованием жировых клеток мышей 3T3-L1, показало, что симвастатин и аторвастатин уменьшают экспрес-

сию лептина в первичных адипоцитах человека. P. Singh и соавт. представили схожие результаты при культивировании адипоцитов белой ЖТ человека с аторвастатином или симвастатином [45]. Снижение экспрессии лептина объясняют способностью ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы воздействовать на ERK1/2 белок (extracellular signal-regulated kinase) клеточной мембраны адипоцита. После этого фермент перестает диффундировать в цитоплазму, где прекращается фосфорилирование сигнальных белков, и блокируется транскрипция в ядре. Данное предположение основано на более раннем сообщении о том, что статины повышают активность PPAR-γ посредством активации ERK1/2 для уменьшения воспаления в других клетках, таких как моноциты и макрофаги [46].

В отличие от лептина адипонектин традиционно рассматривается как протективный адипонектин благодаря способности стимулировать β-окисление ЖК и поддерживать целевой уровень глюкозы в кровотоке. А его высокомолекулярная форма улучшает регенерацию при ССЗ. В настоящее время отсутствуют точные данные о механизмах влияния статинов на обмен адипонектина, однако в 30 исследованиях с 2953 участниками наблюдалось значительное повышение уровня адипонектина в плазме после терапии статинами [47]. Было обнаружено, что в подгруппах, получавших аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин и питавастатин, изменяются концентрации адипонектина в плазме на 0,70 мкг/мл (95% ДИ: -0,26, 1,65), 0,50 мкг/мл (95% ДИ: -0,44, 1,45), -0,70 мкг/мл (95% ДИ: -1,08, -0,33), 0,62 мкг/мл (95% ДИ -0,12, 1,35) и 0,51 мкг/мл (95% ДИ: 0,30, 0,72) соответственно. Что касается продолжительности лечения, то максимальное увеличение регистрировалось после не менее 12 нед лечения. Метарегрессия в случайных эффектах показала значительную связь между повышением уровня адипонектина в плазме, вызванным статином, и изменениями уровней ХС-ЛПНП в плазме.

ВЛИЯНИЕ НА АДИПОГЕНЕЗ. РЕГУЛЯЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ АДИПОЦИТОВ СТАТИНАМИ

ЖТ только на треть состоит из адипоцитов, оставшиеся две трети представлены клетками кровеносных сосудов, нервными волокнами, фибробластами и собственно предшественниками клеток ЖТ на разных стадиях развития. Формирование адипоцитов может идти путем превращения мезенхимальной стромальной клетки (mesenchymal stromal cell, MSC) в предшественника жировой клетки (преадипоцит) или сразу с превращением в зрелую жировую клетку [48]. Возникновение избыточной массы тела и развитие ожирения связаны с экспансией белой ЖТ. Это увеличение происходит при нарастании объема адипоцитов (гипертрофии) и/или изменении их количества (гиперплазии). Избыточный объем и эктопическая локализация ЖТ приводят к нарушению не только ее метаболической, но и секреторной функции, что сопровождается развитием осложнений метаболического синдрома: ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, почечной недостаточностью, неалкогольной жировой болезнью печени. Изучение механизмов индукции патологического адипогенеза и сопутствующих нарушений сигнализации ЖТ представляет большой интерес для понимания путей адаптации метаболизма современ-

ного человека, а также имеет первостепенное значение для разработки эффективных способов профилактики и лечения метаболического синдрома.

Исследование эффектов аторвастатина на апоптоз, дифференцировку, эндокринную и метаболическую функции белых и коричневых адипоцитов мышей показало, что прямое воздействие аторвастатина на дифференцирующие преадипоциты сильно уменьшало накопление в них липидов, а также снижало экспрессию белка маркера дифференцировки ССАТ/энхансера-связывающего белка-бета (СЕВР-бета) [49]. Однако в зрелых адипоцитах после лечения аторвастатином накопление липидов оставалось неизменным. При обработке аторвастатином преадипоцитов в процессе пролиферации и дифференцировки отмечалось снижение жизнеспособности клеток, в то время как в уже дифференцированных клетках жизнеспособность оставалась на прежнем уровне. Кроме того, аторвастатин индуцировал апоптоз и ингибировал фосфорилирование протеинкиназы В при пролиферации и дифференцировке преадипоцитов.

Статины ингибируют дифференцировку преадипоцитов путем блокировки PPARγ 2 и 422αP. Вместо этого они вызывают усиление активности RunX2/Cfbal (Runt-related transcription factor 2), известного так же как субъединица фактора альфа-1 (СВФ-альфа-1), являющегося белком, который у человека кодируется геном Runx2. Runx2 регулирует пролиферацию остеобластов, а также в эндотелиальные клетки. Runx2 направляет пролиферацию клеток предшественников до остеобластов, влияя на прогрессирование клеточного цикла в фазе G1 [50]. Было показано, что статины стимулируют остеобластическую дифференцировку, пролиферацию, созревание и синтез новой кости [51]. Статины также блокируют адипогенез через редукцию синтеза мРНК LPL [52]. Исключение составляет только питавастатин, он не влияет на дифференцировку/созревание преадипоцитов *in vitro*.

АДИПОЗОПАТИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И СТАТИНЫ

СД2 характеризуется гипергликемией, резистентностью к инсулину и дефицитом инсулина. ИР потенцирует аномальный профиль липидов, связанный с СД2. Дислипидемия способствует увеличению сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 [53]. Существует линейная зависимость между уровнями ХС и ССЗ у больных сахарным диабетом, даже если мы игнорируем базовый уровень ХС ЛПНП. Тем не менее остается открытым вопрос: почему статины, обладая таким мощным противовоспалительным потенциалом, вызывают СД2? В конце концов, гиперхолестеринемия и воспаление также являются важными факторами риска развития СД2.

Возможное диабетогенное действие статинов было впервые выявлено М.-Е. Roehrich и соавт., получивших данные о том, что пациенты, принимающие розувастатин, чаще болеют СД2 [54]. Мета-анализ с участием 91 140 участников, охватывающий изучение 13 препаратов статинов, показал, что терапия статинами ассоциировалась с 9% риском манифестации СД2 [55]. Ввиду того, что статины играют очень важную роль в первичной и вторичной профилактике ССЗ, изучение основополагающих механизмов, отвечающих за диабетогенное дей-

ствие статинов и новые стратегии снижения побочных эффектов, весьма актуально.

Исследования, проведенные *in vitro*, не только описывают возможные механизмы развития СД2, но и ставят под сомнение наличие диабетогенного класс-эффекта для данной группы препаратов. Статин-индуцированная резистентность к инсулину может быть вызвана ингибированием биосинтеза изопреноидов и подавлением синтеза транскрипционных ССАТ-энхансер-связывающих белков (С/ЕВР α) [56]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что синтез С/ЕВР α активируется во время конечных стадий адипогенеза и играет важную роль в этом процессе. С/ЕВР α необходим как для адипогенеза, так и для нормальной функции адипоцитов. Например, мыши, лишённые С/ЕВР α во всех тканях, за исключением печени, характеризуются аномальным образованием ЖТ. Кроме того, эктопическая экспрессия С/ЕВР α в различных клеточных линиях фибробластов способствует адипогенезу. По-видимому, С/ЕВР способствует адипогенезу, индуцируя экспрессию PPAR γ .

Подавленный на фоне применения статинов синтез изопреноидов потенцирует нарушение регуляции экспрессии глюкозного транспортера типа 4 (GLUT4) на мембрану адипоцита [57]. Это может привести к уменьшению инсулин-зависимого потребления глюкозы [58]. Статины также ингибируют секрецию инсулина из-за снижения продукции АТФ, подавляя синтез убихинона (CoQ10). Применение аторвастатина у животных с СД2 приводило к ингибированию дифференцировки адипоцитов, уменьшало экспрессию гена, кодирующего GLUT4 (SLC2A4), как у предшественников, так и у взрослых адипоцитов, а также снижало чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе.

Еще один из возможных механизмов – ингибирование лептина. Как было описано ранее, статины снижают выработку лептина адипоцитами, но до сих пор нет убедительных данных, что это снижение сопровождается регрессией лептинорезистентности – состояния, которое развивается вследствие дефекта передачи внутриклеточных сигналов на уровне рецептора к лептину. Рецепторы к лептину располагаются во многих тканях организма [59]. Однако совсем не ясно, уменьшение количества активных рецепторов в какой именно ткани или клетке приводит к развитию лептинорезистентности. Также представляет интерес изучение вклада ЖТ различной локализации с позиции интенсивности секреции лептина и его рецептора. Было выявлено, что в эпикардиальных адипоцитах интенсивность секреции лептина более интенсивна, чем в адипоцитах подкожной ЖТ. Таким образом, не только количество рецепторов, но их локализация может вносить вклад в развитие лептинорезистентности. В настоящее время описано несколько механизмов, которые используются для объяснения феномена лептинорезистентности. Они включают в себя ряд молекулярных и функциональных нарушений, которые характеризуются нарушением структуры гена, транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер и ухудшением функции и сигнала

рецепторов к лептину. На фоне дефицита рецепторов к лептину снижение его концентрации не только не улучшит метаболическую картину, но, скорее, усугубит ее. Однако обнаруженные механизмы нельзя рассматривать как класс-эффект. Takaguri A. и соавт. в своей работе по изучению влияния аторвастатина и правастатина на инсулин-индуцированное поглощение глюкозы в адипоцитах 3T3L1 на показали, что аторвастатин значительно уменьшал поглощение 2-дезоксиглюкозы, индуцированное инсулином, в отличие от парвастатина. Так, в адипоцитах, обработанных аторвастатином, прекращалась транслокация GLUT4 в плазматическую мембрану. Инсулин-индуцированное фосфорилирование тирозина IRS-1 и фосфорилирование серина/треонина Akt были снижены [60]. Правастатин не модифицировал эти индуцированные инсулином изменения в сигнальной трансдукции. Аторвастатин и правастатин не влияли на экспрессию РНК- GLUT4, уровень белка и фосфорилирование тирозина инсулиновых рецепторов. Таким образом, гидрофобный аторвастатин снижает поглощение глюкозы адипоцитами 3T3L1, так как он может проникать в клетку и предотвращает липидную модификацию некоторых белков, вовлеченных в процесс трансдукции сигнала инсулина. Полученные результаты, скорее всего, связаны с тем, что аторвастатин, липофильный статин, может обладать цитотоксичными свойствами для адипоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЖТ – сложный орган, оказывающий влияние на весь организм. Нарушение метаболизма ЖТ, как и количество жира, является ключевым фактором в патофизиологии ожирения и развитии сопутствующих ему заболеваний. Несмотря на увеличение количества препаратов, доступных для лечения этих состояний, дислипидемия и распространенность ожирения и сердечно-сосудистой и эндокринной патологии продолжают расти. В основе молекулярно-генетических и биохимических механизмов ожирения лежит дисрегуляция липидного обмена, сопровождающаяся нарушением метаболизма ЖТ, в том числе усилением атерогенеза, воспалением, дисбалансом адипокинов, ИР со всеми вытекающими из этого последствиями. Доказанные клинические эффекты гипохолестеринемического действия статинов позволяют по-новому взглянуть и еще глубже изучать их возможное влияние и на другие звенья в развитии ожирения и в перспективе использовать их в качестве терапевтического средства для медикаментозной коррекции ожирения и борьбы с ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения // Русский медицинский журнал. — 2015. — Т.23. — №26. — С.1534-1537. [Krysanova VS., Zhuravleva MV., Serebrova SYu. Sotsial'naya i ekonomicheskaya znachimost' izbytochnoi massy tela i ozhireniya v Rossiiskoi Federatsii. Osnovnyye podkhody k lecheniyu ozhireniya. RMZh. 2015;23(26):1534-1537. (In Russ.)]
2. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-977. doi: 10.1161/01.CIR.67.5.968
3. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation, World Health Organization Technical Report Series, 1998 Report No.: 894
4. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011
5. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why Visceral Fat is Bad: Mechanisms of the Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2006;14(2S):16S-19S. doi: 10.1038/oby.2006.277
6. Bays HE. Adiposopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(25):2461-2473. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.038
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 2013;129(25 suppl 2):S1-S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a
9. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet Activation, Inflammatory Mediators and Hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2003;1(2):157-169. doi: 10.2174/1570161033476772
10. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? // Проблемы Эндокринологии. — 2016. — Т.62. — №6. — С.33-39. [Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Is visceral obesity the cause of obesity paradox? *Problems of endocrinology*. 2016;62(6):33-39. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662633-39
11. Tsoli M, Swarbrick MM, Robertson GR. Lipolytic and thermogenic depletion of adipose tissue in cancer cachexia. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;54:68-81. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.10.039
12. SENGÈNE S, BERLAN M, DE GLISEZINSKI I, LAFONTAN M, GALITZKY J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14(10):1345-1351. doi: 10.1096/fasebj.14.10.1345
13. Gomes A, Correia G, Coelho M, et al. Dietary unsaturated fatty acids differently affect catecholamine handling by adrenal chromaffin cells. *J Nutr Biochem*. 2015;26(5):563-570. doi: 10.1016/j.jnutbio.2014.12.009
14. Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther*. 2006;111(3):893-908. doi: 10.1016/j.pharmthera.2006.02.003
15. Fielding BA, Frayn KN. Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br J Nutr*. 1998;80(06):495-502. doi: 10.1017/S0007114598001585
16. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-Reactive Protein for the Targeting of Statin Therapy in the Primary Prevention of Acute Coronary Events. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1959-1965. doi: 10.1056/NEJM200106283442601
17. Sacks FM, Pfeffer M a, Moye L a, et al. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001-1009. doi: 10.1056/NEJM199610033351401
18. Vega G-L, Grundy SM. Effect of Statins on Metabolism of Apo-B-Containing Lipoproteins in Hypertriglyceridemic Men. *Am J Cardiol*. 1998;81(4):36B-42B. doi: 10.1016/S0002-9149(98)00036-8
19. Rodríguez-Calvo R, Barroso E, Serrano L, et al. Atorvastatin prevents carbohydrate response element binding protein activation in the fructose-fed rat by activating protein kinase A. *Hepatology*. 2009;49(1):106-115. doi: 10.1002/hep.22570
20. Miller G., Miller N. PLASMA-HIGH-DENSITY-LIPOPROTEIN CONCENTRATION AND DEVELOPMENT OF ISCHAEMIC HEART-DISEASE. *Lancet*. 1975;305(7897):16-19. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92376-4
21. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7(4):209-216. doi: 10.1097/00041433-199608000-00007
22. Rubin EM, Ishida BY, Clift SM, Krauss RM. Expression of human apolipoprotein A-I in transgenic mice results in reduced plasma levels of murine apolipoprotein A-I and the appearance of two new high density lipoprotein size subclasses. *Proc Natl Acad Sci*. 1991;88(2):434-438. doi: 10.1073/pnas.88.2.434
23. Bencharif K, Hoareau L, Murumalla RK, et al. Effect of apoA-I on cholesterol release and apoE secretion in human mature adipocytes. *Lipids Health Dis*. 2010;9(1):75. doi: 10.1186/1476-511X-9-75
24. Krautbauer S, Neumeier M, Eisinger K, et al. LDL but not HDL increases adiponectin release of primary human adipocytes. *Exp Mol Pathol*. 2013;95(3):325-329. doi: 10.1016/j.yjyemp.2013.10.002
25. Ishihara Y, Ohmori K, Mizukawa M, et al. Beneficial direct adipotropic actions of pitavastatin in vitro and their manifestations in obese mice. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):131-138. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.019
26. Alexopoulos N, Melek BH, Arepalli CD, et al. Effect of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Epicardial Adipose Tissue in Hyperlipidemic Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1956-1961. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.051
27. Krysiak R, Żmuda W, Okopień B. The effect of short-term simvastatin treatment on plasma adipokine levels in patients with isolated hypercholesterolemia: A preliminary report. *Pharmacol Reports*. 2014;66(5):880-884. doi: 10.1016/j.pharep.2014.05.012
28. Zhao S, Wu Z. Atorvastatin reduces serum leptin concentration in hypercholesterolemic rabbits. *Clin Chim Acta*. 2005;360(1-2):133-140. doi: 10.1016/j.cccn.2005.04.021
29. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B. The Effect of Simvastatin-Ezetimibe Combination Therapy on Adipose Tissue Hormones and Systemic Inflammation in Patients with Isolated Hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(2):40-46. doi: 10.1111/1755-5922.12057
30. Kaplan NM. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. *Clin Ther*. 1996;18(4):658-670. doi: 10.1016/S0149-2918(96)80216-5
31. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349-1357. doi: 10.1056/NEJM199811053391902
32. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma Leptin and the Risk of Cardiovascular Disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 2001;104(25):3052-3056. doi: 10.1161/hc5001.101061
33. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. *JAMA*. 1998;279(20):1615-1622. doi: 10.1001/jama.279.20.1615
34. PEDERSEN TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atheroscler Suppl*. 2004;5(3):81-87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.027
35. Wang K, Bao L, Zhou N, et al. Structural Modification of Natural Product Ganomycin I Leading to Discovery of a α -Glucosidase and HMG-CoA Reductase Dual Inhibitor Improving Obesity and Metabolic Dysfunction in Vivo. *J Med Chem*. 2018;61(8):3609-3625. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00107
36. Yamada Y, Takeuchi S, Yoneda M, et al. Atorvastatin reduces cardiac and adipose tissue inflammation in rats with metabolic syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;240:332-338. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.103
37. Daval M, Diot-Dupuy F, Bazin R, et al. Anti-lipolytic Action of AMP-activated Protein Kinase in Rodent Adipocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(26):25250-25257. doi: 10.1074/jbc.M41422200
38. Lopez S, Peiretti F, Bonardo B, et al. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):359-366. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00454-8
39. Laumen H, Skurk T, Hauner H. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin inhibits plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in human adipocytes. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):565-573. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.005

40. Wang C-Y, Liu P-Y, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med.* 2008;14(1):37-44. doi: 10.1016/j.molmed.2007.11.004
41. Payne G, Tune J, Knudson J. Leptin-Induced Endothelial Dysfunction: A Target for Therapeutic Interventions. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):603-608. doi: 10.2174/13816128113199990017
42. Sun Y-M, Li J, Luan Y, Wang L-F. Effect of statin therapy on leptin levels in patients with coronary heart disease. *Peptides.* 2010;31(6):1205-1207. doi: 10.1016/j.peptides.2010.03.023
43. Bellia A, Rizza S, Lombardo MF, et al. Deterioration of glucose homeostasis in type 2 diabetic patients one year after beginning of statins therapy. *Atherosclerosis.* 2012;223(1):197-203. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.015
44. Chu CH, Lee JK, Lam HC, et al. Atorvastatin does not affect insulin sensitivity and the adiponectin or leptin levels in hyperlipidemic Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(1):42-47. doi: 10.1007/BF03345565
45. Szotowska M, Czerwińska B, Adamczak M, et al. Effect of Low-Dose Atorvastatin on Plasma Concentrations of Adipokines in Patients with Metabolic Syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35(4):226-232. doi: 10.1159/000332403
46. Singh P, Zhang Y, Sharma P, et al. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol Rep.* 2018;6(2):e13566. doi: 10.14814/phy2.13566
47. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013;7(4):304-383. doi: 10.1016/j.jacl.2013.04.001
48. Chruściel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis.* 2016;253:194-208. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897
49. Elfakhani M, Torabi S, Hussein D, et al. Mevalonate deprivation mediates the impact of lovastatin on the differentiation of murine 3T3-F442A preadipocytes. *Exp Biol Med.* 2014;239(3):293-301. doi: 10.1177/1535370213517614
50. Papatthanassiou M, Nikita E, Theodosiadis P, Vergados I. Orbital metastasis secondary to breast cancer mimicking thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin Exp Optom.* 2010;93(5):368-369. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00494.x
51. Tomiyama K, Nishio E, Watanabe Y. Both Wortmannin and Simvastatin Inhibit the Adipogenesis in 3T3-L1 Cells During the Late Phase of Differentiation. *Jpn J Pharmacol.* 1999;80(4):375-378. doi: 10.1254/jjp.80.375
52. Khan T, Hamilton MP, Mundy DI, et al. Impact of Simvastatin on Adipose Tissue: Pleiotropic Effects in Vivo. *Endocrinology.* 2009;150(12):5262-5272. doi: 10.1210/en.2009-0603
53. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic Risk: Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care.* 2008;31(4):811-822. doi: 10.2337/dc08-9018
54. Roehrich M-E, Mooser V, Lenain V, et al. Insulin-secreting β -Cell Dysfunction Induced by Human Lipoproteins. *J Biol Chem.* 2003;278(20):18368-18375. doi: 10.1074/jbc.M300102200
55. Sattar N, Taskinen M-R. Statins are diabetogenic – Myth or reality? *Atheroscler Suppl.* 2012;13(1):1-10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.001
56. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006;49(8):1881-1892. doi: 10.1007/s00125-006-0269-5
57. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(2_suppl):E1-E40. doi: 10.1097/01.hjr.0000277984.31558.c4
58. Kanda M, Satoh K, Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Glucose Tolerance in Diabetic Rats Mildly Induced by Streptozotocin. *Biol Pharm Bull.* 2003;26(12):1681-1684. doi: 10.1248/bpb.26.1681
59. Takaguri A, Satoh K, Itagaki M, Tokumitsu Y, Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Signal Transduction Related to Glucose Uptake in 3T3L1 Adipocytes. *J Pharmacol Sci.* 2008;107(1):80-89. doi: 10.1254/jphs.FP0072403
60. Ishikawa M, Namiki A, Kubota T, et al. Effect of Pravastatin and Atorvastatin on Glucose Metabolism in NonDiabetic Patients with Hypercholesterolemia. *Intern Med.* 2006;45(2):51-55. doi: 10.2169/internalmedicine.45.1476

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Бородкина Дарья Андреевна**, к.м.н. [**Daria A. Borodkina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6 [address: 6 Sosnovy bul'var street, 650002 Kemerovo, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6221-3509>; eLibrary SPIN: 8666-3500; e-mail: alpheia@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н. [**Olga V. Gruzdeva** MD, ScD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>; eLibrary SPIN: 4322-0963. e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Паличева Елена Ивановна, к.м.н. [**Elena I. Palicheva**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-7746>; eLibrary SPIN: 6437-3222, e-mail: palichevaelena@rambler.ru

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [**Olga L. Barbarash**, MD, ScD, professor, corresponding member of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>; eLibrary SPIN: 5373-7620, e-mail: olb61@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бородкина Д.А., Груздева О.В., Паличева Е.И., Барбараш О.Л. Воспаление жировой ткани. Есть ли место статинам для коррекции адипозопатии? // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №1. — С. 12-19. doi: 10.14341/omet9765

TO CITE THIS ARTICLE:

Borodkina DA, Gruzdeva OV, Palicheva EI, Barbarash OL. Inflammation of adipose tissue. Is there a place for statins to correct adiposopathy? *Obesity and metabolism.* 2019;16(1):12-19. doi: 10.14341/omet9765