

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

©Коллектив авторов

### ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА И СОДЕРЖАНИЕ АДИПОНЕКТИНА В ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*Ю.А. Дылева<sup>1\*</sup>, О.В. Груздева<sup>1,2</sup>, Е.В. Белик<sup>1</sup>, О.Е. Акбашева<sup>3</sup>, Е.Г. Учасова<sup>1</sup>, Д.А. Бородкина<sup>4</sup>,  
М.Ю. Синицкий<sup>1</sup>, А.В. Сотников<sup>1</sup>, К.А. Козырин<sup>1</sup>, В.Н. Каретникова<sup>1,2</sup>, О.Л. Барбараши<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6; \*эл. почта dyleva87@yandex.ru

<sup>2</sup>Кемеровский государственный медицинский университет, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

<sup>3</sup>Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск, Московский тракт, 2

<sup>4</sup>Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, областной диабетологический центр, 650066, Кемерово, пр-т. Октябрьский, 22

Исследовали особенности экспрессии и содержания адипонектина в культуре адипоцитов подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани и влияние на эти процессы различных доз розувастатина. Обследовано 29 пациентов с ишемической болезнью сердца. Адипоциты выделяли из образцов подкожной (ПЖТ), эпикардиальной (ЭЖТ) и периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), полученных во время операции коронарного шунтирования с последующим культивированием в присутствии розувастатина и оценкой экспрессии гена и концентрации адипонектина в культуральной среде. Адипоциты ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ различались по уровню секреции адипонектина и экспрессии его гена. На 1 сутки культивирования экспрессия гена в ЭЖТ была в 2,3 раза ниже, чем в ПВЖТ. На 2-е сутки культивирования экспрессия гена была снижена как в ЭЖТ, так и в ПВЖТ по сравнению с ПЖТ. При добавлении розувастатина в концентрации 1 мкМ экспрессия гена адипонектина в ПВЖТ была выше, чем при добавлении розувастатина в концентрации 5 мкМ, в культуре адипоцитов ПЖТ наблюдался противоположный эффект. Таким образом, адипоциты ЭЖТ и в большей степени ПВЖТ могут являться терапевтической мишенью для статинов при патологической активации жировой ткани.

**Ключевые слова:** адипонектин; розувастатин; эпикардиальная жировая ткань; периваскулярная жировая ткань

**DOI:** 10.18097/PBMC20196503239

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день ожирение по-прежнему остаётся серьёзной медико-социальной и экономической проблемой во всём мире. В России около 30% лиц среди трудоспособного населения страдают ожирением, 25% имеют избыточную массу тела [1]. В последнее время значительное количество исследований посвящено изучению роли различных жировых депо в развитии патологических состояний, ассоциированных с ожирением [2, 3]. Показано, что висцеральный абдоминальный, эпикардиальный и периваскулярный жир являются метаболически активной жировой тканью, обладающей пара- и эндокринными функциями, непосредственно связанными с сердечно-сосудистыми событиями независимо от традиционных факторов риска [4]. Жировая ткань оказывает влияние на другие ткани и органы с помощью биологически активных белков, в частности, образующих группу адипокинов [5]. Каждое жировое депо характеризуется своим уникальным профилем адипокинов [6], оказывающих влияние на сосудистую стенку и функцию миокарда [7]. В этой связи актуальным является изучение роли адипокинов жировой ткани различной локализации в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Среди адипокинов особый интерес представляет адипонектин, регулирующий энергетический гомеостаз, оказывающий влияние на метаболизм

свободных жирных кислот (СЖК) и углеводов, обладающий противовоспалительными и антиатерогенными эффектами [8]. Адипонектин синтезируется не только адипоцитами, но и миоцитами, в том числе кардиомиоцитами [9]. Считается, что наибольшей метаболической активностью обладает эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), продуцирующая адипокины, провоспалительные факторы, СЖК и способствующая тем самым развитию атеросклеротических процессов и связанных с ними осложнений [5, 10]. Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ) также имеет важное значение, так как синтезируемые ею цитокины и хемокины воздействуют непосредственно на сосудистую стенку, приводя к фиброзу [11]. Однако в зарубежных исследованиях появляются данные о защитной роли ПВЖТ, гетерогенность которой в зависимости от сосудистого бассейна может определять реализацию её функции – протективной или атерогенной [12]. Избыточность ЭЖТ и ПВЖТ в сочетании с усиленной продукцией воспалительных цитокинов и адипокинов приводит к эндотелиальной дисфункции, дислипидемии и инсулинорезистентности (ИР) – ключевым процессам атерогенеза. Кроме того, появляются сведения о различиях в экспрессии мРНК генов адипокинов в эпикардиальной и подкожной жировой ткани (ПЖТ) [9]. Особый интерес также представляет изучение адипокиновой активности жировых депо с точки зрения медикаментозной



коррекции. Препаратами, способными нивелировать отрицательные системные эффекты жировых депо, могут являться статины, вызывающие изменения секреции адипокинов [13].

Таким образом, гетерогенность жировых депо диктует необходимость более тщательного изучения адипокинового профиля, секреции и экспрессии мРНК генов адипокинов в различных жировых депо и их роли в патогенезе развития первичных и вторичных сердечно-сосудистых событий для выявления групп пациентов высокого риска с целью возможной терапевтической коррекции патологической активации жировой ткани.

Цель исследования: изучить особенность экспрессии гена и концентрации адипонектина в адипоцитах подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани, а также влияние на них розувастатина в различных концентрациях.

## МЕТОДИКА

В исследование было включено 29 человек с ишемической болезнью сердца (ИБС), средний возраст составил 64,0 года. Пациенты, включённые в исследование, получали стандартную антиангинальную и антиагрегационную терапию. В исследование не были включены пациенты в возрасте более 75 лет, с наличием сахарного диабета 1 и 2 типа в анамнезе и/или выявленного при обследовании в период госпитализации, инфаркта миокарда (ИМ), а также клинически значимой сопутствующей патологии (анемия, почечная и печёночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания).

Для культивирования использовали изолированные адипоциты полученные из биоптатов подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани человека массой от 3 до 5 г. Биоптаты ткани получали во время проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Источником образцов ЭЖТ служили правые отделы сердца (правое предсердие и правый желудочек), то есть зоны, обогащённые ЭЖТ. Биоптаты ПЖТ получали из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, а ПВЖТ – в области маммакоронарного сосудистого пучка, который располагается в переднем средостении – восходящей части аорты. Адипоциты выделяли из образцов жировой ткани и культивировали в течение 2-х суток согласно методике, описанной нами ранее [2]. До начала и каждые сутки культивирования со дна лунок забирали среду для последующего определения адипонектина методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы “R&D Systems Inc.” (США). Клеточные культуры культивировали с розувастатином (“Sigma-Aldrich”, США) в концентрации 1 мкМ и 5 мкМ. В качестве негативного контроля использовали диметилсульфоксид (ДМСО), который растворяли в культуральной среде для получения эквивалентной концентрации. РНК выделяли с помощью наборов RNeasy Plus Universal Mini Kit (“Qiagen”, Германия) на нескольких этапах: непосредственно после

изоляции адипоцитов (первичное выделение), по истечении 1-х и 2-х суток культивирования в базовой среде, а также после суток культивирования в присутствии 1 мкМ и 5 мкМ розувастатина. РНК хранили до следующего этапа эксперимента при температуре -70°C. На основе выделенной РНК синтезировали молекулу кДНК с использованием наборов для обратной транскрипции High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (“Applied Biosystems”, США). Экспрессию гена ADIPOQ оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов в режиме реального времени с использованием TaqMan зондов. Нормирование результатов проводили по трём референсным генам *HPRT1* (гипоксантин-фосфорибозилтрансфераза-1 / hypoxanthine phosphoribosyltransferase-1), *GAPDH* (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа / glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) и *B2M* (β2-микроглобулин / beta-2-microglobulin) в соответствии с общепринятыми на настоящий момент рекомендациями. Экспрессию изучаемого гена рассчитывали по методу Pfaffl и выражали на логарифмической (log10) шкале в виде кратного изменения относительно контрольных образцов [14]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05. Результаты представлены в виде медианы и квартильного диапазона (Me, [Q1;Q3]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что экспрессия гена адипонектина в культуре эпикардиальных адипоцитов была ниже, чем в адипоцитах ПЖТ и ПВЖТ (табл. 1). Эти данные согласуются с результатами исследования по изучению уровня экспрессии гена адипонектина в жировой ткани у 11 пациентов, которым было проведено АКШ и у 10 пациентов с заменой клапана, в результате которого показано, что экспрессия достоверно выше в ПЖТ, чем в ЭЖТ и ПВЖТ [9].

На 1-е сутки культивирования в эпикардиальных адипоцитах экспрессия гена была ниже на 45% по сравнению с адипоцитами ПЖТ, в то время как в периваскулярных значимых различий с ПЖТ выявлено не было. При этом экспрессия гена в эпикардиальных адипоцитах была в 2,3 раза ниже, чем в периваскулярных. На 2-е сутки культивирования экспрессия гена адипонектина как в культуре клеток ЭЖТ, так и в ПВЖТ была ниже по сравнению с ПЖТ в 5,7 и 6,3 раза соответственно. По сравнению с 1-ми сутками, экспрессия снижалась как в эпикардиальных в 8,5 раза, так и в периваскулярных адипоцитах в 21,8 раза, и в 2,7 раза в подкожных. Следует обратить внимание, что экспрессия гена адипонектина в ЭЖТ оставалась сниженной весь период культивирования адипоцитов по сравнению с первичным выделением, в то время как в ПВЖТ наблюдалось резкое снижение на 2-е сутки культивирования в 21,8 раза аналогично изменениям экспрессии гена адипонектина в ПЖТ.



Таблица 1. Экспрессия гена адипонектина в культуральной среде подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитов, Me, [Q1;Q3]

Показатель	Подкожные адипоциты	Эпикардиальные адипоциты	Периваскулярные адипоциты
Первичное выделение			
Экспрессия гена, $\Delta Ct$	2,44 [1,53; 4,42]	2,29 [1,94; 4,95] <sup>a b</sup>	2,41 [1,14; 3,89]
1-е сутки			
Экспрессия гена, $\Delta Ct$	3,06 [1,59; 5,33]	1,69 [0,21; 1,96] <sup>a b c d</sup>	3,92 [2,00; 5,35]
2-е сутки			
Экспрессия гена, $\Delta Ct$	1,13 [0,68; 1,47] <sup>c d</sup>	0,20 [0,08; 0,40] <sup>a c d</sup>	0,18 [0,08; 0,29] <sup>a c d</sup>

Примечание: а – статистически значимые различия по сравнению с подкожными адипоцитами, ( $p \leq 0,05$ ); b – статистически значимые различия ЭЖТ по сравнению с ПВЖТ, ( $p \leq 0,05$ ); c – статистически значимые различия по сравнению с первичным выделением, ( $p \leq 0,05$ ); d – статистически значимые различия между 1-ми и 2-ми сутками, ( $p \leq 0,05$ ).

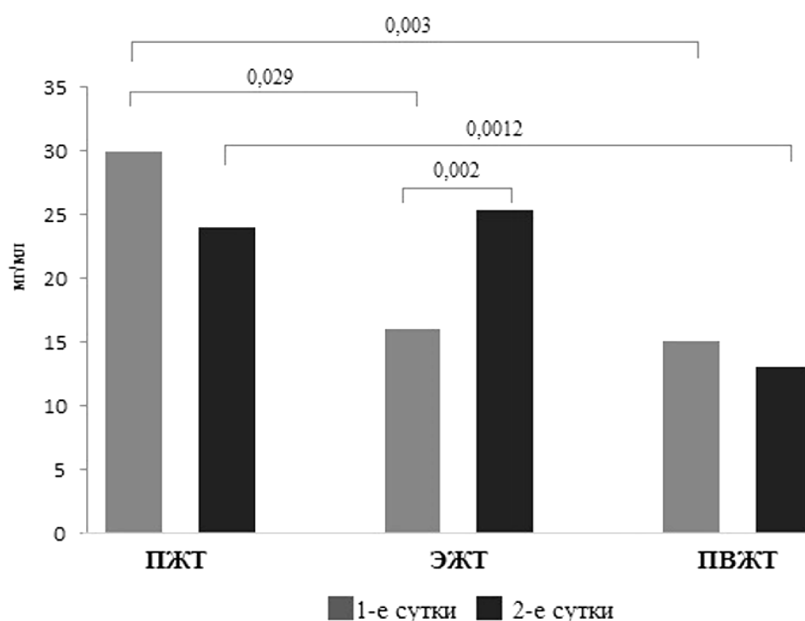


Рисунок 1. Концентрация адипонектина в культуральной среде подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитов.

В культуральной среде адипоцитов как эпикардиальных, так и периваскулярных, на 1-е сутки наблюдалось значимо более низкое содержание адипонектина (в 2 и 1,8 раза соответственно) по сравнению с адипоцитами ПЖТ (рис. 1), что, возможно, объясняется низкой экспрессией рецепторов адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ, которая связана с состоянием ИР и активным воспалительным и атеросклеротическим статусом пациентов. Данное предположение подтверждается экспериментальными и клиническими данными, демонстрирующими снижение количества рецепторов адипонектина при сахарном диабете, что может способствовать развитию адипонектинемии [10]. На 2-е сутки уровень адипонектина значимо повышался в культуре адипоцитов ЭЖТ, при этом в культуре ПВЖТ содержание адипонектина было наиболее низким. Ранее было продемонстрировано, что в ПВЖТ синтез адипонектина значительно снижен при ожирении и атеросклерозе [15].

Таким образом, снижение экспрессии гена адипонектина в ЭЖТ на 1-е сутки культивирования сопровождалось более низкой концентрацией адипонектина в культуральной среде адипоцитов по сравнению с ПЖТ в 2 раза. Однако в ПВЖТ, несмотря на значимое увеличение уровня экспрессии гена на 1-е сутки, концентрация адипонектина была ниже в 1,8 раза по сравнению с культурой подкожных адипоцитов (табл. 1, рис. 1). По-видимому, этот феномен обусловлен снижением выделения адипонектина из клетки (периваскулярного адипоцита). Так было показано, что адипонектин, синтезированный в клетке, не выделяется из неё довольно длительное время. Посттрансляционная модификация и олигомеризация адипонектина происходят в эндоплазматическом ретикулуме адипоцитов и контролируются специальными белками. Накопление адипонектина в клетке происходит благодаря образованию дисульфидной связи с этими внутриклеточными белками [16].



## АДИПОНЕКТИН И АДИПОЦИТЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Кроме того, предполагается, что часть синтезируемого адипонектина подвергается частичному распаду или протеолизу [17].

Положительный эффект на уровень адипонектина могут оказывать статины, нормализующие адипокиновый дисбаланс и уменьшающие ИР [13]. Поскольку адипонектин обладает такими важными эффектами, как антиатерогенный, противовоспалительный и кардиопротекторный, он может служить в качестве маркера ожирения, атеросклероза и связанных с ними патологических состояний, а также терапевтической мишенью при подборе тактики лечения статинами.

Розувастатин добавляли в культуру первично выделенных адипоцитов и через сутки культивирования определяли экспрессию гена адипонектина (табл. 2). При внесении статина в концентрации 1 мкМ экспрессия гена адипонектина в периваскулярных адипоцитах была выше по сравнению с культурой подкожных адипоцитов в 2,8 раза. При этом экспрессия гена

не отличалась между образцами ЭЖТ и ПЖТ. При добавлении розувастатина в концентрации 5 мкМ уровень экспрессии гена значимо не отличался между культурами адипоцитов различной локализации. Однако добавление 1 мкМ розувастатина в культуральную среду адипоцитов ПВЖТ вызывало в 1,6 раза более выраженную экспрессию гена, чем добавление статина в концентрации 5 мкМ. При этом 5 мкМ розувастатина, напротив, усиливал экспрессию гена в культуре адипоцитов ПЖТ в 1,8 раза.

Концентрация адипонектина в культуре периваскулярных адипоцитов, содержащей 1 мкМ розувастатина, была значимо выше по сравнению с подкожными и эпикардальными адипоцитами в 3,4 и 2,4 раза. Между содержанием адипонектина в культуре ЭЖТ и ПЖТ различий выявлено не было (рис. 2). При внесении 5 мкМ розувастатина значимых различий между содержанием адипонектина в культурах клеток ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ выявлено не было (рис. 2), однако в ПВЖТ уровень адипокина был ниже

Таблица 2. Экспрессия гена и концентрация адипонектина в культуральной среде подкожных, эпикардальных и периваскулярных адипоцитов при применении розувастатина, Ме, [Q1;Q3]

Показатель	Подкожные адипоциты	Эпикардальные адипоциты	Периваскулярные адипоциты
Розувастатин, 1 мкМ			
Экспрессия гена, ΔCt	1,20 [0,84; 2,73]	2,07 [0,80; 4,20]	3,32 [1,25; 4,42] <sup>a</sup>
Адипонектин, мг/мл	0,12 [0,12; 0,15]	0,18 [0,12; 0,20]	0,41 <sup>a b</sup> [0,32; 0,45]
Розувастатин, 5 мкМ			
Экспрессия гена, ΔCt	2,18 [0,73; 3,71] <sup>c</sup>	1,42 [0,95; 3,28]	2,43 [2,08; 3,83] <sup>c</sup>
Адипонектин, мг/мл	0,12 [0,12; 0,15]	0,14 [0,12; 0,17]	0,25 [0,11; 0,36] <sup>c</sup>

Примечание: а – статистически значимые различия по сравнению с подкожными адипоцитами ( $p \leq 0,05$ ); b – статистически значимые различия ЭЖТ по сравнению с ПВЖТ, ( $p \leq 0,05$ ); c – статистически значимые различия между 1 мкМ и 5 мкМ, ( $p \leq 0,05$ ).

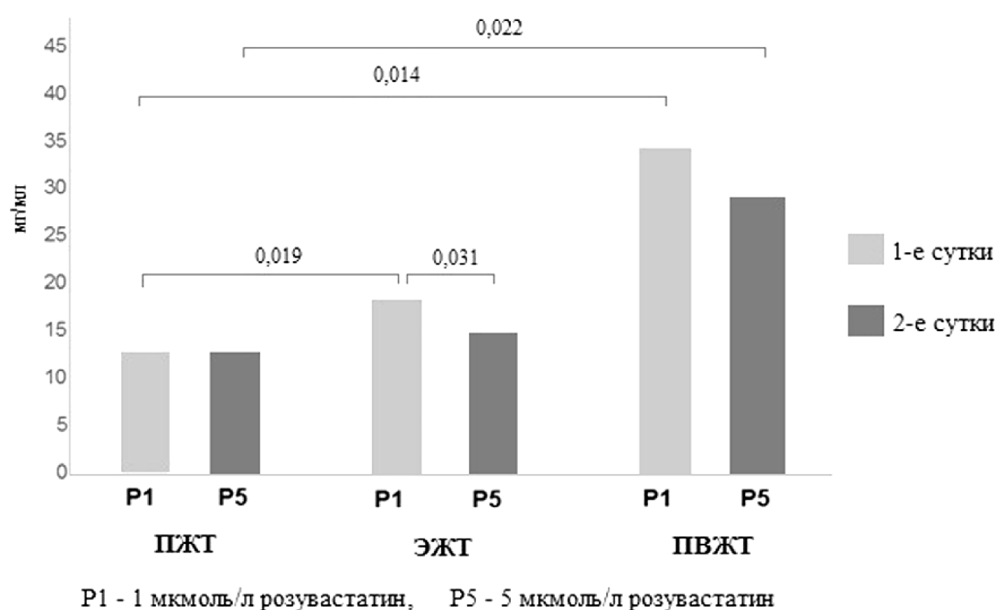


Рисунок 2. Концентрация адипонектина в культуральной среде подкожных, эпикардальных и периваскулярных адипоцитов при применении розувастатина.



в сравнении с концентрацией розувастатина 1 мкМ. Таким образом, применение низкой концентрации розувастатина вызывает более выраженное увеличение уровня экспрессии гена и содержания адипонектина в ПВЖТ, на основании чего можно предположить, что она более восприимчива к воздействию низкой концентрации изучаемого статина. Показано, что у пациентов с ИМ плеiotропные дозозависимые эффекты статинов проявляются в раннем периоде заболевания и аторвастатин в концентрации 20 мг/сутки нормализует адипокиновый статус в отличие от концентрации 40 мг/сут [13].

Таким образом, адипоциты ЭЖТ и в большей степени ПВЖТ представляют особый интерес в качестве терапевтической мишени для нивелирования негативных последствий патологической активации жировой ткани. В связи с чем, для изучения функциональных возможностей эпикардального и периваскулярного жира, роли в атерогенезе и методов терапевтического воздействия необходимо проведение дальнейших исследований.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках Гранта РФФИ №17-75-20026 “Молекулярные маркеры патологической активации жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях”.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование выполнено на базе НИИ КПССЗ, протокол исследования соответствовал стандартам локального этического комитета НИИ КПССЗ, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. и “Правилами клинической практики в Российской Федерации”, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Каспаров Э.В., Гоголашвили Н.Г., Прахин Е.Ф., Тучков А.А. (2012) Доктор.Ру., №10(78), 40-42. [Kasparov E.V., Gogolashvili N.G., Prakhin E.F., Tuchkov A.A. (2012) Doktor.Ru., №10(78), 40-42.]
2. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Учасова Е.Г., Фанаскова Е.В., Каретникова В.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л. (2017) Бюлл. exper. биол. мед., **163**(5), 560-563. [Gruzdeva O.V., Dyleva Y.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Uchasova E.G., Fanaskova E.V., Karetnikova V.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L., Akbasheva O.E. (2017) Bull. Exper. Biol. Med., **163**(5), 560-563.]
3. Omm A.B., Чумакова Г.А. (2018) Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний, **7**(1), 21-28. [Ott A.V., Chumakova G.A. (2018) Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij, **7**(1), 21-28.]
4. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N., Kalsch H., Bauer M., Kara K., Dragano N., Moebus S., Jöckel K.H., Erbel R., Möhlenkamp S. (2013) J. Am. Coll. Cardiol., **61**(13), 1388-1395.
5. Lehr S., Hartwig S., Lamers D., Famulla S., Muller S., Hanisch F.G., Cuvelier C., Ruige J., Eckardt K., Ouwens D.M., Sell H., Eckel J. (2012) Mol. Cell Proteomics, **11**(1), M111.010504.
6. Yim J., Rabkin S. (2017) Horm. Metab. Res., **49**(5), 327-337.
7. Wu F., Wu C., Kuo P., Wu M.T. (2016) BMC Cardiovascular Disorders, **16**, 20.
8. Парфенова Н.С., Тяньский Д.А. (2013) Артериальная гипертензия, **19**(1), 84-96. [Parfenova N.S., Tanyanskij D.A. (2013) Arterialnaya gipertenziya, **19**(1), 84-96.]
9. Bambacea C., Telesca M., Zoicoa E., Sepe A., Olivos D., Rossi A., Corzato F., Di Francesco V., Mazzucco A., Santini F., Zamboni M. (2011) Cardiovasc. Pathol., **20**, E153-E156.
10. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. (2006) J. Clin. Invest., **116**(7), 1784-1792.
11. Montani J., Carroll J., Dwyer T. (2004) Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., **28**(4), 58-65.
12. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. (2005) Nature clinical practice. Cardiovascular medicine, **2**(10), 536-543.
13. Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Силонова А.А., Фёдорова Т.С. (2014) Доктор.Ру., №4(92), 18-24. [Barbarash O.L., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Uchasova E.G., Silonova A.A., Fyodorova T.S. (2014) Doktor.Ru., №4(92), 18-24.]
14. Pfaffl M.W. (2001) Nucl. Acids Res., **29**, e45.
15. Suga H., Matsumoto D., Inoue K., Shigeura T., Eto H., Aoi N., Kato H., Abe H., Yoshimura K. (2008) Plast. Reconstr. Surg., **122**(1), 103-114.
16. Wang Z., Schraw T., Kim J., Khan T., Rajala M.W., Follenzi A., Scherer P.E. (2007) Mol. Cell Biol., **27**(10), 3716-3731.
17. Tao L., Gao E., Jiao X., Yuan Y., Li S., Christopher T.A., Lopez B.L., Koch W., Chan L., Goldstein B.J., Ma X.L. (2007) Circulation, **115**(11), 1408-1416.

Поступила в редакцию: 15. 03. 2019.  
После доработки: 10. 05. 2019.  
Принята к печати: 14. 05. 2019.



EXPRESSION OF GENE AND CONTENT OF ADIPONECTIN IN FATTY TISSUE  
IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

*Yu.A. Dyleva<sup>1\*</sup>, O.V. Gruzdeva<sup>1,2</sup>, E.V. Belik<sup>1</sup>, O.E. Akbasheva<sup>3</sup>, E.G. Uchasova<sup>1</sup>, D.A. Borodkina<sup>4</sup>,  
M.Yu. Sinitsky<sup>1</sup>, A.V. Sotnikov<sup>1</sup>, K.A. Kozyrin<sup>1</sup>, V.N. Karetnikova<sup>1,2</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease,

6 Sosnoviy blvd, Kemerovo, 650002 Russia; \*e-mail: dyleva87@yandex.ru

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University, 22a Voroshilov str., Kemerovo, 650056 Russia

<sup>3</sup>Siberian State Medical University, 2 Moskovsky trakt, Tomsk, 634050 Russia

<sup>4</sup>Kemerovo Regional Clinical Hospital, 22 Oktyabrsky ave., Kemerovo, 650066 Russia

The purpose of the study was to investigate the features of expression and adiponectin content in the adipocyte culture of subcutaneous, epicardial, and perivascular adipose tissue and the effect of various doses of rosuvastatin on these processes. 29 patients with coronary artery disease were examined. Adipocytes were isolated from the samples of SAT, EAT and PVAT which were taken during coronary artery bypass surgery, followed by cultivation in the presence of rosuvastatin and evaluation of gene expression and adiponectin concentration. Adipocytes SAT, EAT and PVAT differed in the level of adiponectin secretion and expression of its gene. On day 1 of cultivation the expression of the adiponectin gene in the EAT was 2.3 times lower than in the PVAT. On day 2 of cultivation the expression of the adiponectin gene was reduced both in the EAT and the PVAT as compared to the SAT. When rosuvastatin was added at a concentration of 1  $\mu\text{mol/L}$ , adiponectin gene expression in PVAT was higher than when rosuvastatin was added at a concentration of 5  $\mu\text{mol/L}$ , in the adipocyte culture of SAT effect was opposite. Thus, the adipocytes of EZhT and, to a greater extent, PAS, can be a therapeutic target for statins in the case of the pathological activation of adipose tissue.

**Key words:** adiponectin; rosuvastatin; epicardial adipose tissue; perivascular adipose tissue

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant number: 17-75-20026) “Molecular Markers of the Pathological Activation of Adipose Tissue in Cardiovascular Disease”.

Received: 15.03.2019, revised: 10.05.2019, accepted: 14.05.2019.