

УДК 616.831-005.1-056.5

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И ПИОГЛИТАЗОНА НА АДИПОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И СОСТОЯНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКИХ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ГЕМИСФЕРАЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

© Дельва М.Ю., Литвиненко Н.В.

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия», Украина, 36024, Полтава, ул. Шевченко, 23

Резюме: Нами изучено влияние постинсультного приема пиоглиазона (30 мг/сут) и аторвастатина (20 и 40 мг/сут) в течение 90 дней на адипокиновый профиль и состояние инсулинорезистентности при ишемических атеротромботических гемисферальных инсультах у пациентов с абдоминальным ожирением II степени. Прием пиоглиазона ассоциировался с достоверным увеличением после инсульта уровня циркулирующего адипонектина на 10-е сут. ($49,3 \pm 2,6$ мкг/мл против $34,0 \pm 2,8$ мкг/мл в контрольной группе, $p < 0,05$) и на 90-е сут. ($53,8 \pm 2,2$ мкг/мл и $42,5 \pm 3,8$ мкг/мл, соответственно, $p < 0,05$). Пиоглиазон достоверно уменьшал индекс инсулинорезистентности НОМА-IR на 10-е сут. ($1,23 \pm 0,37$ против $2,10 \pm 0,26$, $p < 0,05$) и на 90-е сут. ($1,40 \pm 0,35$ и $3,06 \pm 0,45$, соответственно, $p < 0,05$) после инсульта. Аторвастатин независимо от суточной дозы, не влиял на адипокиновый профиль и показатели инсулинорезистентности в постинсультном периоде.

Ключевые слова: ишемический атеротромботический инсульт, абдоминальное ожирение, аторвастатин, пиоглиазон, адипонектин, лептин, инсулинорезистентность

INFLUENCE OF PIOGLITAZONE AND ATORVASTATIN USE ON ADIPOKINE PROFILE AND INSULIN RESISTANCE IN ABDOMINALLY OBESE PATIENTS FOLLOWING ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC HEMISPHERIC STROKE

Delva M.Yu., Lytvynenko N.V.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Ukraine, 36024, Poltava, Shevchenko St., 23

Summary: Effects of post-stroke intake of pioglitazone (30 mg daily) and atorvastatin (20 or 40 mg per day) for 90 days on adipokine profile and insulin resistance in abdominally obese (class 2 obesity) patients with acute ischemic atherothrombotic hemispheric stroke have been studied. Pioglitazone use was associated with significant increase in circulating adiponectin on 10th day (49.3 ± 2.6 mg/ml vs 34.0 ± 2.8 mg/ml in the control group, $p < 0.05$) and on 90th day after stroke (53.8 ± 2.2 mg/ml vs 42.5 ± 3.8 mg/ml, respectively, $p < 0.05$). Moreover, pioglitazone led to significant decrease in insulin resistance index HOMA-IR on 10th day (1.23 ± 0.37 vs 2.10 ± 0.26 in the control group, $p < 0.05$) and on the 90th day after stroke (1.40 ± 0.35 vs 3.06 ± 0.45 , respectively, $p < 0.05$). Whereas, atorvastatin intake, regardless of the daily dosage, did not affect the adipokine profile and insulin resistance.

Key words: ischemic atherothrombotic stroke, abdominal obesity, atorvastatin, pioglitazone, adiponectin, leptin, insulin resistance

Введение

В наше время острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высоким удельным весом в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности пациентов с данными нозологиями.

В последние годы в научной литературе появились сообщения о непосредственном и существенном влиянии ожирения, как отдельного феномена, на клиническое течение и функциональные исходы ишемических инсультов. В частности, при условии одинаковых нейровизуализационных морфометрических показателей церебральных инфарктов, у лиц с абдоминальным ожирением (АО) ишемические инсульты характеризуются более тяжелым клиническим течением, более частым развитием разнообразных осложнений и, как следствие,

более длительным периодом госпитализации и заметно худшим функциональным восстановлением [2, 18].

В последнее время висцеральная жировая ткань рассматривается как активный секреторный орган с эндокринными свойствами, что выделяет более 50 разнообразных адипокинов. Причем установлено, что некоторые адипокины могут играть значимую роль в развитии и особенностях течения ишемического инсульта [21].

Среди адипокинов важное место занимает адипонектин – специфический для жировой ткани протеин. Уровень адипонектина значительно снижен при ожирении: существует обратная связь между его концентрацией в плазме крови и общим количеством жировой ткани [25]. Адипонектину свойственны антиатерогенные, противовоспалительные и вазопротективные эффекты [5]. В 1-е сут. после инсульта наблюдается достоверное снижение уровня адипонектина крови у пациентов, независимо от массы тела, и эта закономерность прослеживается в течение последующих 6-ти мес. [14]. Нами же выявлено, что у пациентов с АО II степени (ст.) наблюдается стойкое снижение уровня адипонектина крови на протяжении острого периода нелакунарных инсультов по сравнению с его базальными значениями (статья в печати). А при экспериментальных ишемических инсультах у мышей адипонектин проявлял значимый нейропротективный эффект, опосредованный через его способность активизировать фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота и, соответственно, увеличивать церебральный кровоток [15].

Лептин – адипокин, который угнетает аппетит и увеличивает энергетические затраты. Уровень циркулирующего лептина отвечает количеству жировой ткани в организме [10]. Кроме основного лептин имеет и другие физиологические эффекты: увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, активизирует симпатическую нервную систему и повышает артериальное давление, увеличивает агрегационные свойства тромбоцитов и т.д. [10]. Нами установлено, что при ишемических инсультах у пациентов с АО II ст. значительно повышается уровень лептина в 1-е сут. заболевания с последующим снижением до базальных показателей на 10-е сут. (работа в печати). Однако, эффекты лептина при инсульте изучены недостаточно и являются неоднозначными. В частности, в эксперименте показано, что увеличение уровня этого адипокина в остром периоде инсульта может иметь нейропротективные свойства посредством снижения степени оксидативного стресса и нейронального апоптоза [13].

АО в рамках метаболического синдрома тесно ассоциируется с инсулинорезистентностью, которая является интегративной причиной таких патологических состояний как нарушения метаболизма глюкозы, атерогенные дислипидемии, повышение артериального давления, нарушение сосудистой реактивности, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспалительное состояние, протромботический фенотип и т.д. [4].

В последние два десятилетия значительно расширилось понимание патофизиологических механизмов острой церебральной ишемии и постишемического церебрального поражения, что побуждает к поиску новых препаратов, которые бы эффективно влияли на ишемические и постишемические механизмы повреждения мозга, а также стимулировали бы восстановительные нейропластические процессы.

В последнее время уделяется достаточно большое внимание статинам, как группе препаратов, которые позитивно влияют на течение ишемических инсультов и имеют клинически значимый нейропротективный эффект. Кроме основной (холестерин-снижающей) функции статины обладают дополнительными плеiotропными свойствами (нормализация функций эндотелия, вазодилатация, увеличение эластичности стенок артерий, противовоспалительные, антиоксидантные, антитромбогенные и профибринолитические эффекты, стабилизация атеросклеротических бляшек), которые не зависят от уровня холестерина крови и не опосредуются влиянием на его метаболизм [23]. Причем, наблюдается прямой дозо-зависимый эффект постинсультного приема статинов на 3-х месячный функциональный исход заболевания [8]. При ишемических атеротромботических инсультах у пациентов с АО I-II ст. прием аторвастатина в суточной дозе как 20 мг, так и 40 мг, на протяжении 90 дней улучшал течение острого периода заболевания (согласно шкалы инсультов Американского Национального института здоровья (NIHSS)) и способствовал более выраженному регрессу постинсультного функционального дефекта согласно модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартел [1].

Другой перспективной группой препаратов при ишемических инсультах считаются глитазоны – агонисты пролифератор-активирующих рецепторов- γ . Глитазоны реализуют свои эффекты через регуляцию транскрипции определенных генов, вовлеченных в жировой, углеводный, энергетический обмен и т.д. [6]. Глитазоны применяются в клинической практике как «сенситайзеры» инсулина при сахарном диабете 2 типа [6]. Однако в последние годы спектр

применения этих препаратов вышел за рамки инсулинорезистентности благодаря наличию у них целого спектра дополнительных эффектов: нормализация липидного обмена, снижение артериального давления, повышение фибринолитического потенциала крови, нормализация функции эндотелия, ингибирование воспалительных реакций, реакций оксидантного стресса и т.д. [12]. АО сопровождается инсулинорезистентностью, что делает потенциально целесообразным назначение глитазонов у данной категории пациентов. Прием пиоглитазона в дозе 30 мг в сут. на протяжении 12 недель после ишемического атеротромботического инсульта достоверно увеличивал вероятность развития «неинвалидизирующих» функциональных дефектов (в виде показателей модифицированной шкалы Рэнкина ≤ 2 и индекса Бартел ≥ 85) у пациентов с АО II ст. [9].

Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что постинсультный прием аторвастатина и пиоглитазона оптимизирует клинико-функциональные показатели у пациентов с АО через влияние этих препаратов на «липотоксичность» и инсулинорезистентность.

Цель исследования – изучить влияние постинсультного приема аторвастатина и пиоглитазона на адипокиновый профиль и показатели инсулинорезистентности у пациентов с АО II ст. при ишемических атеротромботических гемисферальных инсультах.

Методика

В исследование включено 36 пациентов обоих полов с АО II ст., госпитализированных в неврологическое отделение 1-й ГКБ г. Полтавы с ишемическими атеротромботическими гемисферальными инсультами в течение 1-х сут. после начала заболевания. Атеротромботический подтип ишемических инсультов диагностировался согласно критериям TOAST [3].

Клинические особенности ишемических инсультов и процессы постинсультного функционального восстановления определяются многочисленными факторами, среди которых наиболее важными являются возраст пациента, клиническая тяжесть инсульта при госпитализации (согласно шкалы NIHSS), размер церебрального поражения, наличие предшествующих инсультов и сопутствующей патологии [24]. Поэтому, с целью максимально возможной унификации вышеперечисленных состояний, были отобраны пациенты с относительно одинаковыми показателями возраста (от 54 до 66 лет, $(60,2 \pm 0,6)$ года), клинической тяжести заболевания при госпитализации (от 5 до 12 баллов согласно шкалы NIHSS $(8,4 \pm 0,4)$), размеров церебрального поражения (от 11 до 23 см³ $(16,1 \pm 0,6)$ см³). Все пациенты не имели сахарного диабета и выраженной сопутствующей патологии (онкологические заболевания, судорожный синдром, болезни системы крови, выраженная сердечная, почечная, печеночная или дыхательная недостаточность, прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда, сосудистая деменция, алкоголизм и т.д.). Кроме того, у пациентов в анамнезе не было эпизодов острой неврологической симптоматики (согласно медицинской документации), а данные нейровизуализации отрицали наличие ранее перенесенных ишемических нелакунарных инсультов.

Объем инфарктов мозга вычисляли на T-2 магнитно-резонансных томографических или компьютерно-томографических изображениях по формуле эллипсоида.

Масса тела пациентов измерялась механическими весами при госпитализации. В некоторых случаях вес устанавливался со слов родственников пациентов. С помощью сантиметровой ленты измеряли окружность талии (посредине расстояния между краем реберной дуги и гребнем бедренной кости) и окружность бедер (на уровне больших отростков бедренных костей). На основании антропометрических данных высчитывали индекс массы тела (ИМТ) – соотношение массы тела (в килограммах (кг)) к квадрату роста пациента (в метрах (м)). Характер распределения подкожной жировой клетчатки определяли соотношением окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Нормальная масса тела считалась при значениях ИМТ-18,5-24,9 кг/м². АО II ст. фиксировалось при значениях ИМТ более 35 кг/м² и при условии ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин.

В стационаре пациенты получали максимально унифицированную фармакотерапию (антиагреганты, гипотензивные и метаболические препараты, нейропротекторы, и т. д.), лечебную физкультуру, массаж. После выписки из стационара пациенты принимали препараты с целью вторичной профилактики инсультов и продолжали реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях (лечебная физкультура, логопедические занятия и т.д.).

Было сформировано 4 группы, по 9 пациентов в каждой. Первую группу (контрольную) составили пациенты, которые получали только вышеуказанное стандартное лечение. Вторая и третья группы включали пациентов, которые с 1-го дня после инсульта принимали аторвастатин один раз в сут.

на протяжении 90 дней (вторая группа – по 20 мг, а третья – по 40 мг/сут). Четвертая группа состояла из пациентов, которые в первые 3-е сут. после инсульта начали прием пиоглитазона по 15 мг дважды в день и продолжали его принимать на протяжении следующих 90 дней.

Кровь из вены брали утром натощак. Для определения уровня адипокинов и инсулина образцы цельной крови центрифугировали при 3000 об./мин. на протяжении 5 мин., сыворотку крови замораживали и сохраняли до анализа при температуре -30° . Исследования концентрации адипонектина, лептина и инсулина в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа на 10-е и 90-е сут. после инсульта. Измерение уровня адипонектина проводили с использованием тест-систем «AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit» фирмы «AssayPro» (США), уровня лептина – с использованием тест-системы «DRG[®] Leptin ELISA» фирмы «DRG International, Inc.» (США), а уровня инсулина – с использованием тест-систем «DRG[®] Insulin ELISA» фирмы «DRG International, Inc.» (США) согласно приложенным инструкциям. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови исследовали утром натощак на 10-е и 90-е сут. после инсульта. Для оценки углеводного обмена использовали малую математическую модель гомеостаза глюкозы с определением показателя HOMA-IR. $HOMA-IR = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкОд/мл)} / 22,5$.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistika Excel. Количественные результаты представлены в виде средней арифметической (M) и средней ошибки средней величины (m). Оценка достоверности разницы количественных признаков между группами проводилась с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ были приняты как статистически достоверные.

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, прием пиоглитазона уже через 10 дней после инсульта ассоциировался с достоверным повышением уровня адипонектина в крови, и эта закономерность прослеживалась на протяжении всего периода наблюдения. Этот феномен согласовывается с данными других исследований. В частности, японскими учеными было показано, что прием пиоглитазона (30 мг/сут) пациентами без сахарного диабета и с нормальной толерантностью к глюкозе приводил к резкому и достоверному повышению уровня адипонектина крови уже через 3 дня и продолжал в дальнейшем постепенно повышаться в течение всего периода исследования (14 сут.) [11]. А в двойном слепом, рандомизированном исследовании установлено, что прием пиоглитазона в дозах 30-45 мг в сут. на протяжении 6 мес. здоровыми лицами с АО приводил к значительному повышению уровня циркулирующего адипонектина [19].

Таблица 1. Концентрация адипонектина в сыворотке крови ($M \pm m$), мкг/мл

Группы пациентов	Сутки после инсульта	
	10-е	90-е
контрольная	34,0 \pm 2,8	42,5 \pm 3,8
пиоглитазон	49,3 \pm 2,6*	53,8 \pm 2,2*
аторвастатин 20 мг	35,2 \pm 6,2	48,7 \pm 4,7
аторвастатин 40 мг	38,3 \pm 5,7	47,6 \pm 2,5

* – отличия, достоверные ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой

Кроме того, табл. 1 свидетельствует, что, не зависимо от дозы аторвастатина, отсутствуют какие-либо достоверные изменения уровня циркулирующего адипонектина в постинсультном периоде у пациентов с АО II ст. В литературе существуют противоречивые данные о влиянии аторвастатина на концентрацию адипонектина крови. Прием аторвастатина в дозе 10 мг в сут. на протяжении 12 недель у пациентов с гиперхолестеринемией ассоциировался со статистически недостоверным трендом к увеличению уровня адипонектина [17]. А у пациентов с ишемической болезнью сердца прием аторвастатина в разных суточных дозах от 10 до 80 мг в течение 12 недель сопровождался прямым дозо-зависимым эффектом относительно повышения адипонектина крови [7]. Возможно, использованные нами дозы аторвастатина являются недостаточными для значимого изменения концентрации этого адипокина в крови, а возможно отсутствие эффекта объясняется

определенными особенностями обмена адипонектина в постинсультном периоде у пациентов с АО.

Табл. 2 демонстрирует, что ни в одной группе не наблюдалось достоверных изменений уровня лептина крови. Результаты других исследований большей частью подтверждают эти данные. В частности, прием пиоглитазона в течение 14 дней пациентами без сахарного диабета сопровождался только статистически недостоверным трендом к снижению уровня лептина крови [11]. Применения аторвастатина на протяжении 3 мес. для коррекции гиперхолестеринемии не меняло концентрацию лептина крови [20], тогда как прием аторвастатина по 10 мг в сут. на протяжении 6 мес. достоверно снижал содержание лептина в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца [22]. Возможно, отсутствие гиполептинемического эффекта у аторвастатина в нашем исследовании является результатом относительно кратковременного периода наблюдения (3 мес.), а возможно является следствием особенностей действия аторвастатина в постинсультном периоде у пациентов с АО.

Таблица 2. Концентрация лептина в сыворотке крови ($M \pm m$), нг/мл

Группы пациентов	Сутки после инсульта	
	10-е	90-е
контрольная	8,2±1,7	16,2±5,2
пиоглитазон	16,5±5,0	18,7±8,3
аторвастатин 20 мг	14,3±2,9	13,7±4,7
аторвастатин 40 мг	12,1±1,3	12,9±6,7

Табл. 3 показывает, что постинсультный прием пиоглитазона достоверно снижает показатели инсулинорезистентности, что и является результатом основного действия этого препарата, тогда как аторвастатин, независимо от суточной дозы, не влияет на чувствительность тканей к инсулину в постинсультном периоде у пациентов с АО II ст. Данные литературы свидетельствуют, что прием аторвастатина в разных суточных дозах на протяжении 12 недель пациентами с гиперлипидемией, наряду с выраженным гипохолестеринемическим эффектом, не изменял показатели НОМА-IR [16, 20]. Вероятно, влияние на инсулинорезистентность не входит в спектр плейотропных эффектов аторвастатина.

Таблица 3. Показатели индекса НОМА-IR ($M \pm m$)

Группы пациентов	Сутки после инсульта	
	10-е	90-е
контрольная	2,10±0,26	3,06±0,45
пиоглитазон	1,23±0,37*	1,40±0,35*
аторвастатин 20 мг	3,38±0,77	2,97±0,57
аторвастатин 40 мг	2,93±0,51	3,09±0,66

* – отличия, достоверные ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой

Таким образом, наряду с другими механизмами, в основе позитивных влияний постинсультного приема пиоглитазона на функциональный исход ишемических атеротромботических инсультов у пациентов с АО II ст., вероятно, лежит увеличение уровня адипонектина крови и снижение показателей инсулинорезистентности. Постинсультный прием же аторвастатина в разных суточных дозировках не ассоциируется с какими-либо значительными изменениями адипокинового профиля и чувствительности тканей к инсулину у пациентов с АО II ст. Возможно, благоприятное влияние аторвастатина на процессы постинсультного восстановления опосредуется другими саногенетическими механизмами (нормализация иммуно-воспалительного статуса, эндотелиальной функции, реактивности сосудистой стенки, влияние на систему гемостаза), что требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. У пациентов с АО II ст. постинсультный прием пиоглитазона в дозе 30 мг в сут. достоверно увеличивает уровень циркулирующего адипонектина и снижает показатель инсулинорезистентности. Эти биохимические особенности могут лежать в основе оптимизации функционального восстановления после ишемических атеротромботических гемисферальных инсультов при приеме пиоглитазона.
2. Постинсультный прием аторвастатина в разных суточных дозировках не влияет на адипокиновый профиль и показатели инсулинорезистентности у пациентов с АО II ст.

Литература

1. Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю. Вплив аторвастатину на клініко-функціональні показники при ішемічних атеротромботичних інсультах у осіб з абдомінальним ожирінням // Вісн. пробл. біол. медицини. – 2012. – Вип.4, Т.1(96). – С. – 140-143.
2. Литвиненко Н.В., Дельва М.Ю., Дельва І.І. Клініко-нейровізуалізаційні характеристики гострого періоду нелакунарних гемісферальних інсультів у осіб з ожирінням // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т.11, №4 (36), Ч.1. – С. 55-58.
3. Adams J., Bendixen B., Kappelle L. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // Stroke. – 1993. V.24. – P. 35-41.
4. Arenillas J.F., Moro M.A., Dávalos A. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches // Stroke. – 2007. – V.38. – P. 2196-2203.
5. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // Biochem. Biophys. Res. Communication. – 1999. – V.257(1). – P. 79-83.
6. Berger J., Moller D.E. The mechanisms of action of PPARs // Ann. Rev. Med. – 2002. – V.53. – P. 409-435.
7. Blanco-Colio L.M., Martin-Ventura J.L., Gomez-Guerrero C. et al. Adiponectin plasma levels are increased by atorvastatin treatment in subjects at high cardiovascular risk // Eur. J. of Pharmacol. – 2008. – V.586. – P. 259-265.
8. Chróinín D.N., Callaly E.L., Duggan J. et al. Association between acute statin therapy, survival, and improved functional outcome after ischemic stroke: the North Dublin population stroke study // Stroke. – 2011. – V.42. – P. 1021-1029.
9. Delva M., Lytvynenko N. Post-stroke use of pioglitazone improves atherothrombotic stroke outcome in non-diabetic abdominally obese patients // Neurology. – 2013. – V.80 (meeting abstracts 1). – P. 259.
10. Hajer R., van Haeften T., Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases // Eur. Heart J. – 2009. – V.29. – P. 2959-2971.
11. Ikeda Y., Takata H., Inoue K. et al. Pioglitazone rapidly increases serum adiponectin levels in men with normal glucose tolerance // Diabetes Care. – 2007. – V.30, N6. – P. 48.
12. Inzucchi S.E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review // J. Amer. Med. Ass. – 2002. – V.287. – P. 360-372.
13. Jin-Ying Z., Yi-Ling S., Jie L. et al. Leptin administration alleviates ischemic brain injury in mice by reducing oxidative stress and subsequent neuronal apoptosis // J. Trauma and Acute Care Surg. – 2012. – V.72, N4. – P. 982-991.
14. Marousi S., Theodorou G., Karakantza M. et al. Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long-lasting, suppressed anti-inflammatory role // Act. Neurol. Scand. – 2010. – V.121. – P. 277-284.
15. Nishimura M., Izumiya Y., Higuchi A. et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms // Circulation. – 2008. – V.117. – P. 216-223.
16. Özerkan F., Özdoğan Ö., Zoghi M. et al. Effects of atorvastatin 10 mg/d on insulin resistance: A 12-week, open-label study in hyperlipidemic patients // Curr. Therap. Res. – 2006. – V.67, N1. – P. 44-54.
17. Qu H.Y., Xiao Y.W., Jiang G.H. et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia // Pharmaceutic. Res. – 2009. – V.26, N4. – P. 958-964.
18. Razinia T., Saver J., Liebeskind D. et al. Body mass index and hospital discharge outcomes after ischemic stroke // Arch. Neurol. – 2007. – V.64, N3. – P. 388-391.
19. Salehian B., Bilas J., Mahabadi V. et al. The effect of pioglitazone on adiposity, adiponectin and carotid artery intimal thickness in obese but otherwise healthy minority subjects // Intern. J. Endocrinol. Metabol. – 2008. – V.4. – P. 162-174.

20. Sari R., Eray E. The effect of atorvastatin treatment on insulin resistance, leptin, and highly sensitive C-reactive protein in hypercholesterolemic patients // *Endocrinologist*. – 2007. – V.176. – P. 315-317.
21. Savopoulou C., Michalakis K., Apostolopoulou M. et al. Adipokines and stroke: A review of the literature // *Maturitas*. – 2011. – V.70, N4. – P. 322-327.
22. Takahashi Y., Satoh M., Tabuchi T. et al. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease // *Heart and Vessels*. – 2012. – V.27, N4. – P. 337-343.
23. Wang C.Y., Liu P.Y., Liao J.K. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results // *Trends in Molec. Med.* – 2008. – V.14. – P. 37-44.
24. Weimar C., Ziegler A., König I.R. et al. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke // *J. Neurol.* – 2002. – V.249, N7. – P. 888-895.
25. Zhu W., Cheng K., Vanhoutte P. et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // *Clin. Sci.* – 2008. – V.114. – P. 361-374.

Информация об авторах

Дельва Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней с нейрохирургией и медицинской генетикой ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». E-mail: delwa@mail.ru

Литвиненко Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней с нейрохирургией и медицинской генетикой ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». E-mail: neurology@mail.ru