

## АДИПОКИНЫ, ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Маргиева О.И.

*Институт биомедицинских исследований – Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: dzugkoevaf@mail.ru*

В современных научных исследованиях уделено особое внимание изучению механизмов развития ожирения как фактора риска возникновения метаболического синдрома, сахарного диабета типа 2-го и сердечно-сосудистой патологии. В конце XX и начале XXI столетий научные достижения выявили факт образования гормонов адипокинов клетками жировой ткани. В статье представлены данные литературы, свидетельствующие о роли абдоминального жира как эндокринного органа. Установлено, что адипоциты продуцируют ряд полипептидных гормонов, называемых адипокинами. Они различаются по своей специфичности. К специфическим гормонам относятся адипонектин и лептин, другие же представители являются неспецифическими, например резистин. Активность висцерального жира принимает участие в таких регуляторных процессах, как инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия, атеросклероз и эндокринная (сахарный диабет) и сердечно-сосудистая патологии. Изучение патофизиологической роли адипокинов в сердечно-сосудистой и эндокринной патологиях позволит разработать технологии, предупреждающие развитие ожирения и сопутствующих ему заболеваний. Отмечено, что адипонектин и лептин оказывают благоприятное влияние на обмен углеводов и липидов, а резистин воздействует негативно. Их взаимозависимое содержание в крови может быть маркером сопутствующих ожирению осложнений.

Ключевые слова: адипокины, адипонектин, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет.

## ADIPOKINES, OBESITY AND METABOLIC DISORDERS

Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V. Margieva O.I.

*Institute of Biomedical Research – Branch of the Federal State Budget Institution of Science of the Federal Scientific Center «Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences», Vladikavkaz, e-mail: dzugkoevaf@mail.ru*

Modern scientific research pays special attention to studying the mechanisms of development of obesity as a risk factor for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. At the end of the 20th century and the beginning of the 21st, scientific achievements revealed the fact of the formation of adipokine hormones by adipose tissue cells. The article presents literature data showing the role of abdominal fat as an endocrine organ. It has been found that adipocytes produce a number of polypeptide hormones called adipokines. They differ in their specificity. Specific include adiponectin and leptin, while others are non-specific, such as resistin. The activity of visceral fat is involved in such regulatory processes as insulin resistance, endothelial dysfunction, atherosclerosis and endocrine (diabetes mellitus) and cardiovascular pathologies. The study of the pathophysiological role of adipokines in cardiovascular and endocrine pathologies will make it possible to develop technologies that prevent the development of obesity and related diseases. It has been noted that adiponectin and leptin have a number of beneficial effects on the metabolism of carbohydrates and lipids, while resistin has a negative effect. Their interdependent blood levels can be a marker of complications associated with obesity.

Keywords: adipokines, adiponectin, obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

Метаболическая активность висцерального жира играет регуляторную роль в развитии инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия, атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. По данным ВОЗ, эти болезни представляют собой большую медико-социальную проблему. Особенно подвержена этой патологии мужская часть населения. Если быть более конкретным, следует отметить, что на долю мужчин, безвременно ушедших из жизни, приходится около 50%, тогда как на долю женской

популяции – около 41%. Данные литературы свидетельствуют, что метаболический синдром, сахарный диабет (СД) типа 2-го повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут с течением времени привести к более тяжелым осложнениям, таким как острый коронарный синдром. Нарушение компенсации углеводного обмена и наличие микрососудистых осложнений являются факторами риска неблагоприятного прогноза [1, 2, 3]. Ожирение самостоятельно, а также его наличие при СД 2-го типа повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая формирование более тяжелых форм данной патологии [4, 5]. Повышенный процесс образования адипоцитов тесно связан с развитием болезней сердца и сосудов, сахарного диабета, болезней опорно-двигательного аппарата и даже некоторых видов онкопатологии. По этой причине изучение закономерностей развития этого процесса является весьма актуальной проблемой не только в нашей стране, но и в мире. Ожирение самостоятельно, а также в комплексе с СД служит фактором риска развития таких форм сердечной патологии, которые нуждаются не только в традиционной терапии, но и в хирургической помощи. Следует отметить, что лечение, включающее оперативное вмешательство с последующей реабилитацией больного человека, является признанным современным достижением медицины. Выраженные нарушения углеводного и липидного обменов, характеризующиеся как метаболический синдром и СД 2-го типа в сочетании с ожирением, служат факторами неблагоприятного прогноза. Механизмов влияния сахарного диабета и ожирения на риск развития выраженных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний достаточно много. Одной из причин развивающегося системного воспаления с вовлечением сосудистого русла, помимо других гуморальных факторов, являются адипокины. Поэтому изучение патофизиологических аспектов и выявление предикторов возникновения болезней сердца и сосудов, метаболического синдрома, СД 2-го типа и ожирения остаются актуальными задачами медико-биологической науки. В кардиологической практике у подавляющего числа пациентов дислипидемия в сочетании с повышенным уровнем глюкозы в крови и гипертонией являются предикторами сердечно-сосудистой патологии. Наибольшую роль в развитии метаболических нарушений играет ожирение, локализованное висцерально. Метаболическая активность висцерального жира играет регуляторную роль в развитии инсулинорезистентности, формировании дисфункции эндотелия, атеросклероза и, соответственно, сосудистых нарушений. Биологически активные продукты висцерального жира именуется адипокинами. Открытие новых адипокинов может определить новые инструменты с целью диагностики сердечно-сосудистых заболеваний и способствовать развитию новой стратегии их лечения.

Цель исследования: проведение анализа данных литературы, свидетельствующих о роли адипокинов как маркеров развития сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с ожирением и нарушениями метаболизма.

#### *Синтез и регуляция адипонектина*

Адипонектин как представитель адипокинов открыт в 1995 г. Экспрессия мРНК (адипонектиновой митохондриальной РНК) происходит только в жировой ткани. Сама жировая ткань вырабатывает факторы, которые могут тормозить выработку адипонектина. Многофункциональный провоспалительный цитокин, внеклеточный белок, в частности фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), угнетающе действует на активность промоторной части адипонектина [6]. У больных СД 2-го типа при инсулинорезистентности происходит снижение уровня адипонектина в плазме крови [7]. Проведены популяционные исследования, показавшие, что развитие сахарного диабета 2-го типа при достаточной продукции адипонектина маловероятно [8]. Данные в эксперименте с генетической несостоятельностью по адипонектину у мышей показали наличие инсулинорезистентности. В этих же исследованиях была установлена несостоятельность фермента фосфатидилинозитол-3-киназы (Pi3-Kinase) как компонента, связанного с рецепторами к инсулину в миоцитах [9]. В литературных источниках имеются доказательства взаимосвязи данного адипокина с  $\beta$ -окислением жирных кислот и эффективности к инсулину. В реализации этих влияний участвует АМР-активируемая протеинкиназа. Итоговый анализ демонстрирует роль адипонектина во взаимосвязи с острофазными белками, в частности с фактором некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ). Генная локализация адипонектина связана с хромосомой 3g26, которая программирует синтез белка, и содержание адипонектина находится в определенной зависимости от генетического программирования, сборки полипептидной цепи – трансляции, и после того, как завершилось образование молекулы, происходит посттрансляционная модификация [10]. Следует принимать во внимание факторы, действующие на процесс программирования образования активируемого рецептора пероксисом гамма (PPAR- $\gamma$ ), а также протеина, связывающего элемента, распознающего стероид [11]. Свою отрицательную роль играют активные формы кислорода (АФК) и процесс перекисного окисления липидов. Увеличение жировой массы сопровождается нарушением гемодинамики и кислородтранспортной функции, что способствует образованию АФК, свободно-радикальному окислению и генерации провоспалительных цитокинов, типа фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), а также острофазных белков, например с-реактивного белка [11]. После образования полипептидной цепи происходят гликозилирование и гидроксилирование аминокислотных остатков [12]. Физиологическую роль играет высокомолекулярный белок – адипонектин, который имеет свои рецепторы: AdipoR<sub>1</sub> и AdipoR<sub>2</sub>, открытые Т. Kadowaki и

соавторами (2005) [13]. Механизм влияния следующий: гормон взаимодействует со специфическими рецепторами и активируется 5АМФ-активируемая киназа (АМРК) и рецептор пероксисом-гамма. Помимо этого, существует белок, который представляет собой гликозил-инозитол-заякоренный протеин – Т-кадгерин, играющий роль посредника (корцептора) при передаче информации от AdipoR<sub>1</sub>- и AdipoR<sub>2</sub>-рецепторов [14]. Более показательным биохимическим маркером при метаболическом синдроме и других сопутствующих нарушениях является высокомолекулярный изомер. Снижение уровня олигомера с высокой молекулярной массой служит предиктором прогрессирования метаболического синдрома. Поддержание здорового образа жизни способствует уменьшению индекса массы тела (ИМТ) и объема талии (ОТ), сопровождается повышением содержания адипонектина с большой молекулярной массой, тогда как содержание общего адипонектина не изменяется. Лечение сахарного диабета препаратами тиазолидинового класса стимулирует уровень экспрессии гена и секрецию адипонектина в жировой ткани. Такая положительная динамика сопровождается ингибированием инсулинорезистентности.

#### *Адипокины, углеводный обмен, атеросклероз*

Регуляция углеводного обмена реализуется путем ингибирования глюконеогенеза в гепатоците. Это приводит к снижению гликемии, транспорту глюкозы в миоцит и активации процесса β-окисления жирных кислот. Данные метаболические изменения повышают чувствительность инсулиновых рецепторов к собственному гормону – инсулину. Нарушения углеводного обмена присущи беременным с гестационным диабетом. Для них характерен такой же дефицит адипонектина, как и у беременных, у которых имеется физиологический уровень гликемии. Для диагностики патологии беременных можно его использовать как биохимический маркер.

Научные работы другого плана показали способность адипонектина препятствовать развитию атеросклероза. Причинами антиатерогенного действия адипонектина являются восстановление функции эндотелия, уменьшение количества клеток, содержащих холестерин, и угнетение пролиферативных процессов гладкомышечных клеток (ГМК) [15]. Между концентрацией адипонектина, ожирением, инсулинорезистентностью и содержанием острофазных белков и атерогенных липопротеинов низкой плотности выявлена обратная корреляционная связь [16, 17]. Для больных ишемической болезнью сердца (ИБС) сниженный уровень адипонектина является фактором риска. Следует отметить, что существуют данные о том, что избыток этого гормона жировой ткани может быть фактором наступления смерти от сердечно-сосудистой патологии (по результатам метаанализа данных исследований, проведенных в 16 научных учреждениях на 14 063 больных) [18].

Исследователи рассматривают это как компенсаторный механизм при поражении артерий или как проявление резистентности к адипонектину с потерей его протективных свойств.

Развитию сердечно-сосудистой патологии, как правило, способствует артериальная гипертензия (АГ), механизм действия которой обусловлен нарушениями в работе симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышенным содержанием инсулина, провоспалительных цитокинов и нарушением дисбаланса в системе адипокинов. Нужно учитывать не только содержание отдельных адипокинов, но и соотношение между ними, т.е. баланс действующих благоприятно и негативно. Именно нарушение соотношения и вызывает дисфункцию эндотелия вследствие снижения уровня оксида азота и повышения артериального давления [19]. Другие данные показывают, что изменения величины артериального давления были независимы от адипонектина [20]. Тем не менее показана обратная корреляция между содержанием адипонектина и показателями артериальной жесткости, т.е. тонусом сосудов.

#### *Влияние лекарственных препаратов*

Применение гиполипидемических и противодиабетических лекарственных препаратов влияет на содержание адипонектина. Такой препарат, как безафибрат, в экспериментальных условиях способствовал повышению уровня адипонектина в плазме крови. В механизме этого факта лежит повышение уровня экспрессии адипонектиновой мРНК в клетках жировой ткани. Изменения липидного обмена при СД 2-го типа находятся в тесной взаимосвязи с резистентностью к инсулину. Следует обратить внимание на данные литературы, свидетельствующие о способности препарата фенофибрата при повышенном уровне триацилглицеринов снижать содержание общего холестерина и стимулировать концентрацию холестерина ЛПВП, Apo-A1 и адипонектина плазмы крови [21]. Гипогликемический препарат метформин увеличивает содержание адипонектина в крови, благоприятно действует на гепатоцит при сахарном диабете 2-го типа и снижает гиперлипидемию. Противодиабетические препараты селективно стимулируют рецепторный аппарат к инсулину и увеличивают содержание адипонектина. Препараты – представители тиазолидиндионов: розиглитазон и пиоглитазон – реализуют свое влияние через активацию путей передачи информации в гепатоцитах. Механизм их действия обусловлен повышением уровня экспрессии матричной РНК рецепторов к адипонектину (AdipoR<sub>2</sub>) и аденозинмонофосфат-активируемой киназы. Свой вклад в регуляцию содержания адипонектина вносят широко применяемые гиполипидемические статины. Исследования показали стимулирующее действие аторвастатина на содержание адипонектина в плазме крови.

#### *Лептин – фактор голода*

Другим важным адипокином является лептин – «гормон голода», открытый в 1994 г., который регулирует потребность в пище и наступление феномена «насыщения» [22]. Уровень вырабатываемого лептина через рецепторы в гипоталамусе регулирует снижение аппетита. В этом процессе задействована аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемая протеинкиназа, которая локализована в дугообразном ядре межучного мозга. Более того, лептин стимулирует активность ацетил-КоА-карбоксилазы, способствующей окислению и энергообразованию. В физиологических условиях повышенный уровень лептина регулирует аппетит. Следовательно, прием пищи способствует увеличению уровня лептина в крови, что сопровождается снижением аппетита. Это все характерно для физиологически адекватного организма. При наличии ожирения может происходить повышение содержания лептина, но он не подавляет аппетит, т.е. развивается снижение чувствительности рецепторов к лептину – резистентность. Одним из патофизиологических факторов ожирения и является лептинорезистентность. Если имеет место дефицит лептина по наследственному признаку, то развиваются тяжелое ожирение, повышенный аппетит (гиперфагия) и нарушение репродуктивной функции [23]. Содержание лептина возрастает при увеличении количества жировых клеток, и, несомненно, при резистентности к нему повышается опасность ожирения [24].

#### *Резистин и ожирение*

В 2001 г. получен новый адипокин – резистин. Уровень гормона в крови соответствует массе тела, величине объема талии и возрасту. В основном он образуется у человека в адипоцитах белой жировой ткани. Исследования, проведенные в Фрамингеме, продемонстрировали прямую корреляцию его уровня со степенью ожирения [25]. Содержание этого адипонектина растет соответственно увеличению адипоцитов, что может быть вызвано гиперкалорийной диетой и в модельных экспериментах в сочетании с отсутствием чувствительности к инсулину [26]. Он задействован в развитии таких патологических состояний, как: воспаление, дисфункция эндотелия, формирование тромбов и образование новых кровеносных сосудов, провоцирующих сердечно-сосудистые заболевания [27, 28]. Резистин активирует образование эндотелина-1, увеличивает экспрессию и прилипание молекул на эндотелиоцитах [29]. Исследователями H.S. Yung et al. (2006) установлена способность макрофагов продуцировать резистин, способствующий дисфункции эндотелия и повышенному образованию гладкомышечных клеток сосудов [30]. В работах А.Ф. Вербового и соавторов (2011) показано участие резистина в формировании дисфункции эндотелия, при этом он подавляет экспрессию эндотелиальной NOS (eNOS) и стимулирует продукцию эндотелина-1 [31]. Данный гормон способствует экспрессии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и моноцитарного хемотаксического протеина-1

(MCP-1), участвующих в формировании атеросклероза, особенно коронарного [32]. M. Reilly et al. (2005) считают этот адипокин показательным фактором атеросклероза венечных артерий [33]. В исследованиях M. Degawa-Yamauchi et al. (2003) и M. Melone et al. (2012) выявлена роль резистина в образовании ЛПНП, которые способствуют развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых болезней [34, 35]. В литературе представлены данные о непосредственной роли резистина в образовании провоспалительных цитокинов, что в комплексе характерно для устойчивости к инсулину, развития воспаления и нежелательных проявлений сердечно-сосудистой системы [36]. При ИБС уровень резистина оказался наиболее высоким [37]. Резистин способствует развитию гипертензии, оказывая негативное влияние на миокард. Существуют исследования, свидетельствующие о полиморфизме гена, программирующего образование резистина, являющегося причиной генеза АГ, на фоне инсулинорезистентности, ожирения и СД 2-го типа. Однако следует отметить, что имеются данные о роли гиперрезистинемии в развитии артериальной гипертензии у взрослых и детей без наличия диабета [38]. В исследованиях Г.А. Леженко и У.В. Гладун (2012) выявлена корреляция уровня резистина и систолического и диастолического артериального давления у подростков с ожирением [39]. Следовательно, участие резистина в механизмах формирования дисфункции сосудистой системы и пролиферативных процессов ГМК сосудистой стенки делает его биохимическим маркером развития патологии сердца и сосудов и неэффективности инсулина.

**Заключение.** Продукция гормонов абдоминальной жировой ткани при нарушении баланса с позитивным и негативным действием является объединяющим фактором комплекса нарушений, таких как: ожирение, резистентность к инсулину, энергетический и сосудистый гомеостаз. Позитивными эффектами обладают адипонектин и лептин. Противоположное воздействие оказывает резистин, который во всех метаболических аспектах играет негативную роль. Оценка роли адипокина в развитии ожирения и сопутствующих ему патологий является перспективным направлением научных исследований в области диагностики, профилактики и лечения эндокринной и сердечно-сосудистой патологий.

### Список литературы

1. Godoy L.C., Rao V., Farkouh M.E. Diabetes and multi vessel disease: coronary artery bypass grafting remains king. *Curr Opin Cardiol*. 2018. vol. 33. no. 5. P. 551-557.
2. Lao Y., Feng L., Yuan Y. Prognostic Value of Hemoglobin A1c Levels in Postmenopausal Diabetic Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (PCI) for Acute Coronary

Syndrome. *Med. Sci. Monit.* 2018. vol. 27. no. 24. P. 9399-9405.

3. Seferovic J.P., Bentley-Lewis R., Claggett B. Retinopathy, Neuropathy, and Subsequent Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome in the ELIXA: The Importance of Disease Duration. *J. Diabetes Res.* 2018. vol. 16. P. 1631263.

4. Rodríguez Ramos M.A. About acute coronary syndromes and obesity. Small lessons from RESCUE. *Clin. Nutr.* 2018. vol. 37. no. 5. P. 1777-1778.

5. Yang S.H., Du Y., Zhang Y. Serum fibrinogen and cardiovascular events in Chinese patients with type 2 diabetes and stable coronary artery disease: a prospective observational study. *BMJ Open.* 2017. vol. 7. no. 6. P. 015041.

6. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018. vol. 44. P. 38-50.

7. Wolfson N., Gavish D., Matas Z., Boaz M., Shargorodsky M. Relation of adiponectin to glucose tolerance status, adiposity, and cardiovascular risk factor load. *Exp. Diabetes Res.* 2012. vol. 2012. Article ID 250621.

8. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. vol. 18. no. 6. P. 1321.

9. Rondinone C.M., Carvalho E., Rahn T., Manganiello V.C., Degerman E., Smith U.P. Phosphorylation of PDE3B by phosphatidylinositol 3-kinase associated with the insulin receptor. *J. Biol. Chem.* 2000. vol. 275. no. 14. P. 10093-10098.

10. Ziemke F., Mantzoros C.S. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. vol. 91. no. 1. P. 2585-2615.

11. Liu M., Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem. J.* 2009. vol. 425. no. 1. P. 41-52.

12. Chen X., Yuan Y., Wang Q., Xie F., Xia D., Wang X., Wei Y., Xie T. Post-Translational Modification of Adiponectin Affects Lipid Accumulation, Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2017. vol. 43. no. 1. P. 172-181.

13. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr. Rev.* 2005. vol. 26. no. 3. P. 439-451.

14. Ayyildiz T., Dolar E., Ugras N., Eminler A.T., Erturk B., Adim S.B., Yerci O. Adipo-R1 and adipo-R2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. *Asian Pac J. Cancer Prev.* 2015. vol. 16. no. 1. P. 367-372.

15. Parida S., Siddharth S., Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. vol. 20. no. 10. P. 2519.

16. Chiu T.Y., Chen C.Y., Chen S.Y., Chen Sh.Y., Soon Ch.C., Chen J.W. Indicators associated with coronary atherosclerosis in metabolic syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2012. vol. 413. no. 1-2. P.

226-231.

17. Abdallah E., Waked E., Nabil M., El-Bendary O. Adiponectin and cardiovascular outcomes among hemodialysis patients. *Kidney Blood Press. Res.* 2012. vol. 35. no. 4. P. 247-253.
18. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis. *Metab. Clin. Experiment.* 2014. vol. 63. no. 9. P. 1157-1166.
19. Kazumi T., Kawaguchi A., Sakai K., Hirano T., Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care.* 2002. vol. 25. no. 6. P. 971-976.
20. Allison M.A., Ix J.H., Morgan C., McClelland R.L., Rifkin D., Shimbo D., Criqui M.H. Higher leptin is associated with hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J. Hum. Hypertens.* 2013. vol. 27. no. 10. P. 617-622.
21. Mori Y., Oana F., Matsuzawa A., Akahane S., Tajima N. Short-term effect of bezafibrate on the expression of adiponectin mRNA in the adipose tissues: a study in spontaneously type 2 diabetic rats with visceral obesity. *Endocrine.* 2004. vol. 25. no. 3. P. 247-251.
22. Flier J.S., Maratos-Flier E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? *Cell Metab.* 2017. vol. 26. no. 1. P. 24-26.
23. Mathew H., Castracane V.D., Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism.* 2018. vol. 86. P. 18-32.
24. Inoue D.S., Panissa V.L., Antunes B.M., Oliveira F.P., Malta R.B., Caldeira R.S., Campos E.Z., Pimentel G.D., Franchini E., Lira F.S. Reduced leptin level is independent of fat mass changes and hunger scores from high-intensity intermittent plus strength training. *J Sports Med Phys Fitness.* 2018. vol. 58. no. 7-8. P. 1045-1051.
25. Jain S.H., Massaro J.M., Hoffmann U., Rosito G.A., Vasan R.S., Raji A., O'Donnell C.J., Meigs J.B., Fox C.S. Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2009. vol. 32. no. 5. P. 903-908.
26. Walcher D., Hess K., Berger R. Aleksic M., Heinz Ph., Bach H., Durst R., Hausauer A., Hombach V., Marx N. Resistin: a newly identified chemokine for human CD4-positive lymphocytes. *Cardiovasc. Res.* 2010. vol. 85. no. 1. P. 167-174.
27. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br. J. Pharmacol.* 2012. vol. 165. no. 3. P. 622-632.
28. Espinola-Klein C. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011. vol. 16. no. 1. P. 1663.
29. Chuang T.Y., Au L.C., Wang L.C., Ho L.T., Yang D.M., Juan C.C. Potential effect of resistin

on the ET-1-increased reactions of blood pressure in rats and Ca<sup>2+</sup> signaling in vascular smooth muscle cells. *J. Cell. Physiol.* 2012. vol. 227. no. 4. P. 1610-8.

30. Jung S.H., Park K., Cho Y.M., Chung S.S., Cho H.J., Cho S.Y., Kim S.J., Kim S.Y., Lee H.K., Park K.S. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2006. vol. 69. no. 1. P. 76-85.

31. Вербовой А.Ф., Пашенцева А.В., Скудаева Е.С. Лептин, резистин и инсулинорезистентность у пациентов с СД 2 типа // *Терапевт.* 2011. № 5. С. 4-8.

32. Tanaka N., Masuoka S., Kusunoki N., Nanki T., Kawai S. Serum Resistin Level and Progression of Atherosclerosis during Glucocorticoid Therapy for Systemic Autoimmune Diseases. *Metabolites.* 2016. vol. 6. no. 3. P. 28.

33. Reilly M.P. Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. *Circulation.* 2005. vol. 111. no. 7. P. 932-939.

34. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J.E., Juliar B.E., Watson W., Kerr K., Jones R., Zhu Q., Considine R.V. Serum Resistin (FIZZ3) Protein Is Increased in Obese Humans. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003. vol. 88. no. 11. P. 5452-5455.

35. Melone M., Wilsie L., Palyha O., Strack A., Rashid Sh. Discovery of a New Role of Human Resistin in Hepatocyte Low-Density Lipoprotein Receptor Suppression Mediated in Part by Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin Type 9. *J. Am Coll. Cardiol.* 2012. vol. 59. no. 19. P. 1697-1705.

36. Menzaghi C., Marucci A., Antonucci A., Bonis C.D., Moreno L.O., Salvemini L., Copetti M., Trischitta V., Paola R.D. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals. *Sci. Rep.* 2017. vol. 7. P. 44337.

37. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R., Taniguchi H., Ogura M., Ayaori M., Nakamura H., Ohsuzu F. Associations Between Serum Resistin Levels and Insulin Resistance, Inflammation, and Coronary Artery Disease. *J. Am Coll. Cardiol.* 2005. vol. 46. no. 2. P. 379-380.

38. Park H.K., Kwak M.K., Kim H.J., Ahima R.S. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J. Intern Med.* 2017. vol. 32. no. 2. P. 239-247.

39. Леженко Г.А., Гладун Е.В. Гормональные маркеры формирования артериальной гипертензии у подростков с ожирением // *Практическая медицина.* 2012. Т. 9. № 65. С.129-132.