

МОЛЕКУЛА РЕЗИСТИНА: СТРОЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Жировая ткань в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, которому свойственны аутокринные и паракринные свойства. Резистин – протеин, открытый в 2001 году, относится к классу богатых цистеином белков, физиологическая роль которого по сей день является предметом многочисленных исследований. В первых наблюдениях было отмечено повышение плазменного уровня резистина у лиц с ожирением. Нормальная концентрация резистина в сыворотке крови у человека колеблется в пределах от 7 до 22 нг/мл. В последующем появились доказательства участия данного полипептида в процессах воспаления, иммунном ответе организма, патогенезе метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний. В данном обзоре будут представлены имеющиеся данные о структуре молекулы резистина и ее биологической роли в организме.

Ключевые слова: молекула резистина, инсулинорезистентность, гормон, адипоцит.

V. L. Lobashova, A. P. Shepelkevich

THE MOLECULE RESISTIN: STRUCTURE, BIOLOGICAL ROLE

Fat tissue is currently considered to be an endocrine organ, which is characterized by its autocrine and paracrine properties. Discovered in 2001 the hormone resistin belongs to the group of cysteine-rich proteins which biological role is still the subject of numerous studies of scientists all over the world.

The earliest studies have found an increase of the plasma levels of resistin in obese and overweight individuals. Later resistin involvement in inflammation, immune response, pathogenesis of the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases became evident. In this review the existing data on the structure of the resistin molecule and its biological role in the body are described. The normal concentration of ghrelin level in the organism is ranged from 7 to 22 ng/m.

Key words: resistin molecule, insulin resistance, hormone, adipocyte.

Резистин представляет собой пептидный гормон, относящийся к классу богатых цистеином белков семейства резистиноподобных молекул RELMs. Синонимы термина RELM (resistin-like molecule; резистиноподобная молекула), встречающиеся в литературе – ADSF (Adipose Tissue-Specific Secretori Factor; специфический секреторный фактор жировой ткани) и FIZZ (Found in Inflammatory Zone; выявляемый в зоне воспаления) [1].

Молекула резистина. Как и каждое вещество, входящее в состав семейства резистиноподобных молекул (RELM-α, RELM-β и RELM-γ), резистин имеет уникальную последовательность аминокислот и тканевое расположение (таблица 1) [2]. У человека из группы резистиноподобных белков обнаружены только резистин и RELM-β. Все молекулы этого класса веществ имеют следующие основные домены: N-концевой аминокислотный остаток,

Таблица 1. Характеристика класса резистиноподобных молекул [2]

| Название | Особь | Количество аминокислотных остатков | Хромосома |
|----------|---------|------------------------------------|-------------------|
| Резистин | человек | 108 | 19; 19p13.3 |
| | свинья | 109 | 2; 2q21 |
| | крыса | 114 | 8 A1.1; 8 O.37 cM |
| | мышь | 114 | 12; 12p12 |
| RELM α | крыса | 111 | 11; 11q21 |
| | мышь | 111 | 16; 16 A1 |
| RELM β | человек | 111 | 3; 3q13.1 |
| | мышь | 105 | 16; 16 A1 |
| RELM γ | крыса | 111 | 11; 11q21 |
| | мышь | 111 | 16; 16 A1 |

среднюю часть, включающую различное количество аминокислот, и С-терминаль, составляющую значимую часть молекулы.

Резистиноподобные белки были открыты тремя независимыми группами исследователей в 2001 году в процессе изучения инсулинорезистентности, эндокринных свойств жировой ткани, и фармакологических свойств представителей тиазолидиндионового класса гипогликемических средств.

Steppan и коллеги, изучая механизм действия тиазолидиндионов (ТЗД), обнаружили уникальную молекулу, секретируемую адипоцитами, циркулирующее количество которой в плазме было повышено у лиц с избыточной массой тела и ожирением и уменьшалось при воздействии ТЗД. Ученые назвали обнаруженное вещество резистин (resistance to insulin) [3]. Одновременно, Kim с соавт. открыли секреторный белок, богатый цистеином, который назвали специфический секреторный фактор жировой ткани [4]. До этого Holcomb и коллеги впервые описали белок, названный FIZZ1 (также известного как RELM α), полученный из бронхоальвеолярной жидкости мышей с экспериментально индуцированной астмой [5–7].

RELM- α (FIZZ-1) на 63 % по своей аминокислотной последовательности гомологичен резистину, мРНК молекулы у мышей располагается на 16 хромосоме и экспрессируется в белой жировой ткани сердца, легких, молочных желез, языка, но не в ЗТЗ-L1 преадипоцитах [8].

RELM- β (FIZZ2). Был обнаружен в недифференцированных, пролиферирующих клетках кишечного эпителия, фибробластах, гладкой мускулатуре бронхов, однако в жировой ткани мыши он отсутствует. Более того, есть публикации, что уровни RELM- β были обнаружены в стуле человека [9, 10].

RELM- γ – является самым «молодым» членом семьи RELM и впервые был выявлен в респираторном эпителии крыс, подвергнутых воздействию сигаретного дыма. Максимальная экспрессия RELM- γ была обнаружена в гематопоэтических тканях, что указывает на цитокиноподобную функцию RELM- γ . RELM- γ также экспрессируется в белой жировой ткани грызунов, чем схож с RELM- α [11].

Ген резистина человека располагается на 19 паре хромосом. Представляет собой протеин, в состав которого входят 108 аминокислотных остатков, массой 12,5 кДа. Полипептид может образовывать мультимеры различного размера посредством дисульфидных и недисульфидных связей, что имеет значение для его биологической активности.

Недавние исследования методами рентгеноструктурного анализа молекулы резистина определили ее сложное строение. Резистин имеет 11 цистеиновых остатков, синтезируется в виде пропептида, и секретируется в виде димера, образованного дисульфидными мостиками. Помимо межмолекулярных дисульфидных мостиков имеется 5 дополнительных внутримолекулярных связей [12]. Показано наличие тримерных и гексамерных структур резистина в сыворотке крови, при этом в плазме преимущественно циркулирует форма гексамера с более высокой молекулярной массой; тримерной, низкомолекулярной, биологически более активной формы значительно меньше. Структура резистина зависит от его концентрации. Анализ циркулярного дихроизма показал зависимое от концентрации изменение α -спиральной структуры на β -скалчатую структуру (рисунок) [13].

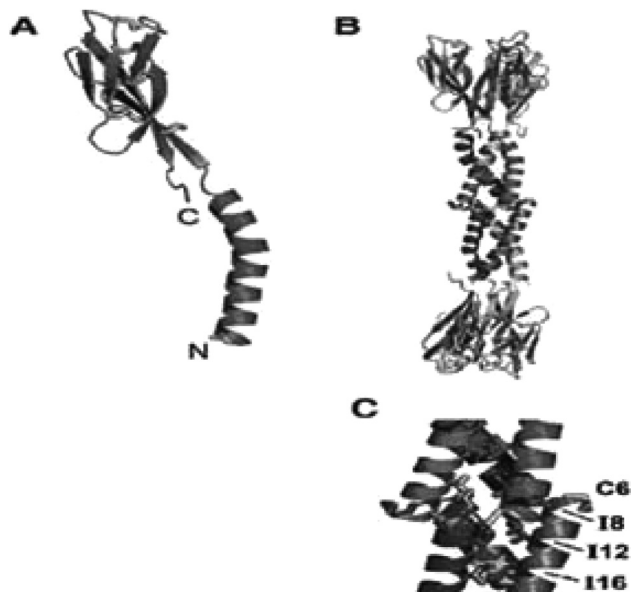


Рисунок. Молекула резистина [адаптировано из 13, 14]. А – один протомер молекулы резистина, отображающий строение белков семейства резининов; В – протомеры связаны дисульфидным мостиком; С – показаны дисульфидные связи (Cys6) и короткий шестиспиральный пучок, образованный между верхним и нижним тримерами. Дисульфидные связи обозначены желтым цветом

Нормальная концентрация резистина в сыворотке крови у человека колеблется в пределах от 7 до 22 нг/мл [15].

Человеческий резистин на 53 % гомологичен мышечному резистину. Учитывая неполную гомологию между резистином человека и мыши и различия в энергетическом обмене между мышами и людьми, физиологическое действие резистина у мышей может отличаться от физиологии человека.

У мышей резистин, главным образом, секретируется зрелыми адипоцитами [16], в то время как у человека основная секреция резистина осуществляется иммунными мононуклеарными клетками [17]. Резистин у взрослого человека может быть причислен к адипокинам достаточно условно, так как его активность в адипоцитах как гормона хорошо проявляется лишь на стадии адипогенеза, в дальнейшем его экспрессия незначительна [18]. Тем не менее, количество резистина, обнаруживаемого в висцеральной жировой ткани в 250 раз больше чем в подкожной клетчатке [19]. Мышиный резистин, участвует в формировании инсулинорезистентности и патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Человеческий резистин, поскольку в основном секретируется макрофагами, в большей степени участвует в реакциях воспаления и иммунных процессах [14].

Резистин в небольшом количестве идентифицирован в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте, миоцитах, селезенке, клетках костного мозга [2, 18]. Кроме того, было выявлено, что в период эмбрионального развития ген резистина экспрессируется трофобластами плаценты, преимущественно в конце беременности, и его содержание в плазме крови беременных женщин значительно выше. В исследовании Kuzmicki M. и коллег средняя концентрация резистина у пациенток с гестационным сахарным диабетом была выше (21,9 нг/мл), чем у бе-

ременных женщин без нарушений углеводного обмена (19,03 нг/мл) и небеременных женщин 14,8 нг/мл, $p < 0,0001$ [20]. Считается, что в этот период резистин выполняет роль регулятора углеводного обмена [21].

Активация сигнальных путей. Несмотря на то, что пути воздействия, механизм передачи сигнала и рецепторы резистина в настоящее время остаются не изученными, недавнее исследование, проведенное в 2013 году Venotag и соавторами позволило предположить, что провоспалительный эффект резистина может осуществляется посредством связывания с Toll-подобными рецепторами (TLR; Toll-like receptor-4) [22]. Результаты показывают, что провоспалительные внутриклеточные сигналы, вызываемые резистином, опосредуются через сигнальные механизмы NF κ B (ядерный транскрипционный фактор «каппа-би») и MAPK (митоген-активируемые протеинновые киназы) и, вероятно, инициируются связыванием резистина с рецептором TLR4 [22, 23].

NF κ B-зависимый и MAP-киназные важнейшие сигнальные пути, регулирующие экспрессию медиаторов воспаления: молекул адгезии, цитокинов, факторов роста. Концентрации медиаторов и ферментов, участвующих в развитии воспаления, в частности, ФНО, IL-1 β , IL-6, циклооксигеназы-2, содержание молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) повышается под воздействием резистина. Повышение концентраций этих макромолекул приводит к дальнейшему распространению воспалительного сигнала, активации и повреждению эндотелия [24].

Физиологическая роль резистина в патогенезе метаболических нарушений по сей день является предметом многочисленных исследований. В первых наблюдениях было отмечено повышение плазменного уровня резистина у лиц с ожирением. По своему действию резистин является антагонистом инсулина, и его секреция снижается под действием агонистов ядерных рецепторов PPAR γ (peroxisomal proliferator activated receptor gamma). Эти наблюдения не только привели к значительному научному вниманию к молекуле резистина, поскольку потенциально открывали новые возможности терапевтического воздействия на течение сахарного диабета и метаболического синдрома [14].

Первоначальные исследования в моделях на животных с ожирением и резистентностью к инсулину показали, что уровни циркулирующего резистина у грызунов были значительно выше и коррелировали с растущим уровнем инсулина, глюкозы и липидов Rajala [25]; а иммунонейтрализация резистина снижала гипергликемию и улучшала чувствительность к инсулину [26, 27]. Исследования уровня резистина у людей показали, что уровень резистина у пациентов с ожирением был выше, чем у респондентов с нормальной массой тела [28], а изменения в уровне резистина положительно коррелировали с индексом массы тела и абдоминальным ожирением [29]. При умеренном снижении массы тела, в том числе у пациентов после бариатрических операций, отмечалось снижение уровня циркулирующего резистина [28].

Изучение биологического действия резистина на инсулинорезистентность, показало, что резистин индуцирует резистентность к инсулину у крыс в печени, стимулируя глюконеогенез (M. W. Rajala и соавт., 2003). В то же время, некоторые авторы Utzschneider et al., исследуя влияние резистина на чувствительность к инсулину у человека, не обнаружили подобного эффекта [30].

Известно, что повышение свободных жирных кислот играет значимую роль в развитии инсулинорезистентности [31]. Повышенный уровень свободных жирных кислот ведет к снижению утилизации глюкозы тканями за счет нарушения окисления глюкозы и синтеза гликогена, снижения глюкозо-6-фосфата в мышцах, формирования дефектов транспорта глюкозы в клетки. Исследуя роль резистина в формировании инсулинорезистентности, E. D. Muse считает, что повышение уровня циркулирующего резистина, вызванное высоким содержанием жиров в диете, играет важную роль в формировании резистентности к инсулину со стороны гепатоцитов. В качестве одного из наиболее вероятных механизмов автор указывает активацию глюкозо-6-фосфатазы резистином [32].

Исследование Asensio et al. выявило, что пища с высоким содержанием жиров у мышей индуцировала дифференцировку адипоцитов, которая положительно коррелировала с экспрессией гена резистина [33]. Было сказано предположение, что у грызунов резистин может участвовать в механизме регуляции обратной связи в адипогенезе, действуя как датчик для жировой ткани о нутритивном статусе организма [34].

В исследовании Matthias J. Bahr уровней резистина у пациентов с циррозом печени были получены следующие интересные данные. Уровень циркулирующего резистина коррелировал с повышением количества свободных жирных кислот (СЖК) в плазме, что может означать, что резистин может влиять на высвобождение СЖК из жировой ткани. Кроме того, в этом же исследовании была получена положительная связь между уровнем циркулирующего резистина и кетовых тел, что может иметь значение в поддержании энергетического гомеостаза организма [35].

Данные относительно уровней резистина при нарушениях пищевого поведения противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что уровни резистина при нервной анорексии и нервной булимии не отличаются от значений резистина здоровых респондентов [36], другие постулируют значимое снижение уровня резистина при нервной анорексии [26]. Метаанализ литературных данных показывает, что средняя концентрация резистина у пациентов с нервной анорексией ниже, чем у здоровых респондентов, однако если внести количественную поправку на массу тела и пересчитать результаты, то уровни циркулирующего резистина не имеют значимых различий в двух группах [37].

Последующие наблюдения позволили уточнить некоторые функции резистина. Полагают, что данный адипокин не является прямым индуктором инсулинорезистентности. Его участие в механизмах резистентности к инсулину скорее всего опосредованное, поскольку инсулинорезистентность, ожирение и системное иммунное воспаление – тесно сопряженные процессы. Недавние исследования демонстрируют новые доказательства того, что резистин является провоспалительным цитокином и ключевым участником иммунновоспалительных реакций, поскольку главным источником резистина являются моноциты периферической крови, которые, в свою очередь, формируют или потенцируют вторичную инсулинорезистентность. Высокий уровень резистина в крови повышает экспрессию многих провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α), стимулирует активность молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) и внутрисосудистой адгезии (VCAM-1) [38].

В клинических исследованиях уровень резистина коррелирует как с маркерами воспаления, так и с традиционными факторами риска развития атеросклероза. На клеточном уровне резистин обладает свойством усиливать воспалительный эффект как у человека, так и у животных путем стимуляции провоспалительных цитокинов, на функциональном уровне резистин обладает свойством уменьшать эндотелий-зависимую и независимую вазодилатацию путем уменьшения экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. Все эти данные могут свидетельствовать, что резистин напрямую включается в атерогенез, являясь молекулярным соединительным звеном между воспалительным процессом и атеросклерозом кровеносных сосудов [39].

Эпидемиологические исследования показали, что уровни резистина в плазме, коррелируют с тяжестью сердечной недостаточности, ишемической болезнью сердца, сосудистыми заболеваниями. Исследования Reilly и коллег установили корреляцию между выраженностью кальцификации коронарных артерий и уровнем резистина [40].

Исследования Теплякова А. Т. о влиянии резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа показало, что оценка уровня в крови резистина в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов, в дополнение к объективным клиническим критериям обсуждаемой патологии, позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование и выделить особые когорты больных для целевого, более интенсивного наблюдения и осуществления обоснованного патогенетического лечения [41].

Кроме того, имеются данные, что резистин может участвовать в возникновении и прогрессировании онкологических заболеваний человека. Так повышенные уровни резистина отмечены в случае опухолевого поражения желудочно-кишечного тракта [42], эндометрия [43], в случае рака груди [44].

Таким образом, несмотря на значительное количество работ, посвященных изучению роли резистина, исследования в значительной мере противоречивы и не дают полной картины о биологической функции молекулы резистина в организме человека.

Таким образом, с момента открытия резистина в 2001 году, исследователи все чаще фокусировались на плеiotропной роли резистина и его биологических функций. И хотя он классифицируется как адипокин и экспериментальные данные подтверждают роль резистина в метаболизме глюкозы и инсулинорезистентности у грызунов, у человека резистин преимущественно секретируется в макрофагах и играет важную роль в системном воспалении организма. Кроме того, резистин участвует в различных патологических процессах, в развитии эндотелиальной дисфункции, тромбоза, воспаления. Дальнейшее изучение молекулы резистина должно быть направлено на понимание механизмов, посредством которых резистин может воздействовать на органы и ткани. И возможно, идентификация рецепторов, сигнальных путей и тканей-мишеней, благодаря которым резистин проявляет свои биологические эффекты, позволит в будущем обеспечить новую терапевтическую стратегию при лечении ряда метаболических заболеваний.

Литература

1. Клинико-патогенетическое значение резистина сыворотки крови при остеоартрозе / Д. А. Попов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 2. – С. 54–57.
2. Adegate, E. An update on the biology and physiology of resistin / E. Adegate // Cell. Mol. Life Sci. – 2004. – № 61(19–20). – P. 2485–2496.
3. The hormone resistin links obesity to diabetes / C. M. Steppan [et al.] // Nature. – 2001. – № 409(6818). – P. 307–312.
4. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation / K. H. Kim [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – № 276(14). – P. 11252–11256.
5. A family of tissue-specific resistin-like molecule / C. M. Steppan [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. – 2001. – № 98(2). – P. 502–506.
6. Hannan, F. Human resistin and the RELM of Inflammation in diabetes / F. Hannan and K. Culligan // Diabetol Metab Syndr. – 2015. – № 7(54).
7. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications / S. Ghosh [et al.] // Gene. – 2003. – № 305. – P. 27–34.
8. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family / I. N. Holcomb [et al.] // EMBO J. – 2000. – № 19. – P. 4046–55.
9. Resistin-like molecule- β (RELM- β) targets airways fibroblasts to effect remodelling in asthma: from mouse to man / C. L. Fang [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2015. – № 45(5). – P. 940–952.
10. Absence of bacterially induced RELM-beta reduces injury in the dextran sodium sulfate model of colitis / L. D. McVay [et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – № 116. – P. 2914–2923.
11. Resistin: A Potential Biomarker for Periodontitis Influenced Diabetes Mellitus and Diabetes Induced Periodontitis / A. Devanor [et al.] // Disease Markers. – 2014.
12. Инновационные технологии для лабораторной диагностики и научных исследований [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://biochemmack.ru/catalog/element/14118/40501/>. – Дата доступа: 24.06.2017.
13. Disulfide-Dependent Multimeric Assembly of Resistin Family Hormones / S. D. Patel [et al.] // Science. – 2004. – № 304(5674). – P. 1154–1158.
14. Kusminski, C. M. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes / C. M. Kusminski, P. G. McTernan, S. Kumar // Clin. Sci (Lond). – 2005. – № 109(3). – P. 243–256.
15. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease / Md. S. Jamaluddin [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2012. – № 165(3). – P. 622–632.
16. Lipid metabolism and resistin gene expression in insulin-resistant Fischer 344 rats / J. R. Levy [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – № 282. – P. 626–633.
17. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue / McTernan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – № 87.
18. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators / L. Patel [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – № 300. – P. 472–476.
19. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture / J. N. Fain [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – № 300. – P. 674–678.
20. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus / M. Kuzmicki [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2009. – № 4. – P. 258–263.
21. Клебанова, Е. М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе СД 2 типа / Е. М. Клебанова, М. И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2010. – № 11.
22. Central Resistin Overexposure Induces Insulin Resistance Through Toll-Like Receptor4 / Y. Benomar [et al.] // Diabetes. – 2013. – № 1. – P. 102–114.
23. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4 / A. Tarkowski [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2010. – № 6. – P. 1419–1431.

24. Шварц, В. Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение-новое инфекционное заболевание (обзор литературы) / В. Я. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2011.
25. Rajala, M. W. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting / M. W. Rajala, Qi H. R. Patel // *Diabetes*. – 2004. – № 53. – P. 1671–1679.
26. *Increased Insulin Sensitivity in Patients with Anorexia Nervosa: The Role of Adipocytokines* / I. Dostalova [et al.] // *Physiol. Res.* – 2007. – № 56(5). – P. 587–594.
27. *Obesity, inflammation, and periodontal disease* / N. Pischon [et al.] // *Journal of Dental Research*. – 2007. – № 86(5). – P. 400–409.
28. Vendrell, J. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity / J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa // *Obes. Res.* – 2004. – № 12. – P. 962–971.
29. Degawa-Yamauchi, M. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans / M. Degawa-Yamauchi, J. E. Bovenkerk, B. E. Juliar // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 5452–5455.
30. *Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans* / K. M. Utzschneider [et al.] // *Diabetologia*. – 2005. – № 48(11). – P. 2330–2333.
31. *Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake* / G. Boden [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1994. – № 93. – P. 2438–2446.
32. *Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance* / E. D. Muse [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – № 114(2). – P. 232–239.
33. *Changes in glycemia by leptin administration or high-fat feeding in rodent models of obesity/type 2 diabetes suggest a link between resistin expression and control of glucose homeostasis* / C. Asensio [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – № 145. – P. 2206–2213.
34. Harris, R. E. *Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases: The COX-2 Controversy* / Randall E. Harris // USA, Columbus: Springer, 2007. – 322 p.
35. *Elevated resistin levels in cirrhosis are associated with the proinflammatory state and altered hepatic glucose metabolism but not with insulin resistance* / M. J. Bahr [et al.] // *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – № 291. – P. 199–206.
36. *Serum adiponectin and resistin concentrations in patients with restrictive and binge/purge form of anorexia nervosa and bulimia nervosa* / Housová [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – № 90(3). – P. 1366–1370.
37. *Central and Peripheral Peptides Regulating Eating Behaviour and Energy Homeostasis in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: A Literature Review* / A. Tortorella [et al.] // *European Eating Disorders Review*. – 2014. – № 22(5).
38. Данилова, Л. И. Феномен инсулинорезистентности в клинической практике: механизмы формирования и возможности коррекции / Л. И. Данилова. – Минск: БелМАПО, 2013.
39. *Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы* / Н. А. Петунина [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2010. – № 4.
40. *Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans* / M. P. Reilly [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 111. – P. 932–939.
41. *Влияние резистина на течение ИБС у пациентов с СД 2 типа* / А. Т. Тепляков [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2015. – № 14(5). – С. 73–82.
42. *Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer* / T. E. Nakajima [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2009. – № 44(7). – P. 685–690.
43. *Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk* / M. Hlavna [et al.] // *Neoplasma*. – 2011. – № 58(2). – P. 124–128.
44. *Hyperresistinemia is associated with postmenopausal breast cancer* / M. Dalamaga [et al.] // *Menopause*. – 2013. – № 20(8). – P. 845–851.