62. *Wajchenberg B. L.* // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21. — P. 697—738.
63. *Rickup J. C., Mattock M. B., Chusney G. D., Burt D.* // Diabetologia. — 1997. — Vol. 40. — P. 1286—1292.
64. *Vozarova B., Weyer C., Hanson K.* et al. // Obes. Res. — 2001. — Vol. 9. — P. 414—417.
65. *Carrey A. L., Bruce C. R., Sacchetti M.* et al. // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47. — P. 1029—1037.
66. *Soposakis V. R., Sandquist M., Gustafson B.* et al. // Obes. Res. — 2004. — Vol. 12. — P. 454—460.
67. *Lee M. D., Zentella A., Vine W.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 2590—2594.
68. *Ostrowski K., Rohde T., Asp S.* et al. // J. Physiol. — 1999. — Vol. 515, pt 1. — P. 287—291.
69. *Febbraio M. A., Pedersen B. K.* // FASEB J. — 2002. — Vol. 16. — P. 1335—1347.
70. *Hiscock N., Chan M. H., Bisucci T.* et al. // FASEB J. — 2004. — Vol. 18. — P. 992—994.
71. *Steensberg A., Febbraio M. A., Osada T.* et al. // J. Physiol. — 2001. — Vol. 537. — P. 633—639.
72. *Febbraio M. A., Steensberg A., Keller C.* et al. // J. Physiol. — 2003. — Vol. 549. — P. 607—612.
73. *Tsigos C., Papanicolaou D. A.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 4167—4170.
74. *Kanemaki T., Kitade H., Kaibori M.* et al. // Hepatology. — 1998. — Vol. 27. — P. 1296—1303.
75. *Stouthard J. M., Oude Elferink R. P., Sauerwein H. P.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 220. — P. 241—245.
76. *van Hall G., Steensberg A., Sacchett M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 3005—3010.
77. *Pedersen B. K., Steensberg A., Fischer C.* et al. // J. Muscle Res. Cell. Motil. — 2003. — Vol. 24. — P. 113—119.
78. *Weigert C., Schleicher E. D.* // Diabetes und Stoffwechsel. — 2005. — Bd 14. — S. 141—149.
79. *Cianflone K., Xia Z., Chen I. Y.* // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — Vol. 1609. — P. 127—143.
80. *Mertens I., Van Gaal L. F.* // Obes. Rev. — 2002. — Vol. 3. — P. 85—101.
81. *Juhan-Vague I., Alessi M. C., Mavri A., Morange P.* // J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1. — P. 1575—1579.
82. *Ma I. J., Mao S. L., Taylor K. L.* et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 336—346.
83. *Schafer K., Fujisawa K., Konstantindes S., Loskuytoff D. J.* // FASEB J. — 2001. — Vol. 15. — P. 1840—1842.
84. *Engeli S., Schling P., Gorzelniak K.* et al. // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2003. — Vol. 35. — P. 807—825.
85. *Goossens G. H., Blaak E. E., van Baak M. A.* // Obes. Rev. — 2003. — Vol. 4. — P. 43—55.
86. *Araki S., Dobashi K., Kubo K.* et al. // Obesity. — 2008. — Vol. 16. — P. 384—388.
87. *Algasham A. A., Barakat Y. A.* // Saudi Med. J. — 2008. — Vol. 29. — P. 185—192.
88. *Moschen A. R., Kaser A., Enrich B.* et al. // J. Immunol. — 2007. — Vol. 178. — P. 1748—1758.
89. *Tanaka T., Nabescima Y.* // Cell Metab. — 2007. — Vol. 6. — P. 341—343.
90. *Krzysaik-Walker S. M., Ocoh-Grove O. M., Maddineni S. R.* et al. // Endocrinology. — 2007. — Vol. 12.
91. *Sethi J. K., Vidal-Puig A.* // Trends Mol. Med. — 2005. — Vol. 11. — P. 344—347.
92. *Boucher J., Masri B., Daviaud D.* et al. // Endocrinology. — 2005. — Vol. 146. — P. 1764—1771.
93. *Tasci I., Dogru T., Naharci I.* et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. — 2007. — Vol. 115. — P. 428—432.
94. *Kidoya H., Ueno M., Yamada Y.* et al. // EMBO J. — 2008. — Vol. 27. — P. 522—534.
95. *Garcia-Diaz D., Campion J., Milagro F. I.* et al. // Mol. Cell. Biochem. — 2007. — Vol. 305. — P. 87—94.
96. *de Souza Batista C. M., Yang R. Z., Lee M. J.* et al. // Diabetes. — 2007. — Vol. 56. — P. 1655—1661.
97. *Yang R. Z., Lee M. J., Hu H.* et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 290. — P. E1253—E1261.
98. *Wurm S., Neumeier M., Weigert J.* et al. // Cardiovasc. Diabetol. — 2007. — Vol. 6. — P. 7—18.
99. *Youn B. S., Kloting N., Kratzsch J.* et al. // Diabetes. — 2008. — Vol. 57. — P. 372—377.
100. *Kloting N., Berndt J., Kralisch S.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2006. — Vol. 339. — P. 430—436.
101. *Zugaro A., Pandolfi C., Barbonetti A.* et al. // Endocrine. — 2007. — Vol. 32. — P. 166—169.
102. *Lee J. W., Im J. A., Lee H. R.* et al. // Obesity. — 2007. — Vol. 15. — P. 2225—2232.
103. *Qi Q., Yu Z., Ye X.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 4827—4834.
104. *Warner J. E., Larson A. J., Bhosale P.* et al. // J. Neuroophthalmol. — 2007. — Vol. 27. — P. 258—262.
105. Eindrucke deutscher Diabetologen vom ADA-Kongress in San Diego // Diabetes und Stoffwechsel. — 2005. — Bd 14. — S. 383—398.

Поступила 08.04.08

© А. В. КОСЫГИНА, О. В. ВАСЮКОВА, 2009

УДК 616-056.257-092:612.018.2-018.26

А. В. Косыгина, О. В. Васюкова

НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОЖИРЕНИЯ: АДИПОКИНЫ — ГОРМОНЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

НИИ детской эндокринологии (дир. — проф. В. Н. Петеркова) Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Москва

В последние годы активно обсуждается самостоятельная роль жировой ткани в патогенезе ожирения и связанных с ним осложнений.

Жировая ткань также является ключевым фактором в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности.

Среди адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие инсулинорезистентности и метаболических нарушений, наиболее изучены лептин, адипонектин, резистин, висфатин.

Лептин — гормон жировой ткани, открытый в 1994 г. американскими исследователями Y. Zhang, R. Proenca и соавт. [1]. Синтез лептина контролируется геном лептина — LEP. Лептин вырабатывается адипоцитами пропорционально массе жировой ткани [2, 3], причем его продукция в подкожной жировой клетчатке выше, чем в висцеральных жировых депо [4—6]. Стимулируют секрецию лептина фактор некроза опухолей-α (ФНОα), инсулин, глюкокортикоиды, эстрогены, интерлейкин-1. Тормозят секрецию лептина катехоламины, андрогены, свободные жирные кислоты, гормон роста, тиреоидные гормоны, агонисты активируемого пролифератором пероксисом рецептора-γ, а также переедание и высокожировая диета. В крови лептин циркулирует как в свободном, так и в связанном с белками состоянии. Рецепторы лептина относятся к классу цитокиновых типа 1. Форма рецептора лептина, содержащая длинный внутрикле-

точный домен, локализуется преимущественно в гипоталамусе и лишь отчасти — в периферических тканях, в том числе жировой [7—9]. Считается, что связывание лептина именно с этой формой рецептора изменяет экспрессию многих гипоталамических нейропептидов [8, 10—13], способствуя снижению потребления пищи и, соответственно, массы тела.

Через стимуляцию активности симпатической нервной системы лептин также может снижать потребление энергии и увеличивать ее расход. Однако установлено, что лептиновый путь регуляции энергетического гомеостаза не зависит от серотонинового пути [14—16]. Таким образом, в организме человека система, регулирующая энергетический гомеостаз, включает дублирующие друг друга механизмы.

Лептин снижает аппетит и потребление пищи, повышает расход энергии, изменяет метаболизм жиров и глюкозы. Предполагается, что функция лептина в регуляции энергетического баланса как сигнала "адипостата" направлена в большей степени на предотвращение снижения энергетических запасов в организме, чем их увеличения, и, таким образом, предотвращение развития ожирения. Опубликованы данные, свидетельствующие об ауто/паракринном влиянии лептина на метаболическую активность адипоцитов: тормозящем в отношении липогенеза и стимулирующем в отношении липолиза [17].

Важнейшей функцией лептина является его антистеатогенное действие. Воздействуя на активность АМФ-киназы, он способствует увеличению окисления жирных кислот в мышцах и тем самым снижению содержания интрамиоцеллюлярных липидов и улучшению чувствительности к инсулину. Предполагается, что подобно инсулину, регулирующему внутриклеточный гомеостаз глюкозы и предотвращающему развитие глюкозотоксичности, лептин регулирует внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза.

В ряде исследований показано, что лептин тормозит транскрипцию гена инсулина и его секрецию. Влияние лептина на секрецию инсулина может также опосредоваться через симпатическую нервную систему. С другой стороны, длительные инфузии инсулина или увеличение его содержания выше физиологического сопровождаются повышением уровня лептина [18—21].

Наиболее ярким примером роли лептина в контроле массы тела и энергетического гомеостаза является моногенная модель ожирения при врожденном дефиците лептина. В 1997 г. C. Montague и соавт. [22] описали двух детей с выраженным ожирением и неопределяемым уровнем лептина в сыворотке. Дети были от близкородственного брака, из Пакистана, и имели гомозиготную мутацию (ΔG133) гена лептина (LEP), которая нарушала синтез белка [22]. На сегодняшний день опубликованы данные о 12 пациентах с врожденным дефицитом лептина вследствие мутации гена LEP, из них 3 пациента — взрослые [22—24]. Дети с врожденным дефицитом лептина имеют нормальную массу при рождении, но уже в течение первых месяцев жизни у них отмечается повышенный аппетит, что приводит к катастрофически быстрому набору избыточной массы. Для них характерны полифагия с проявлением агрессии при попытке ограничения питания и ранняя выраженная гиперинсулинемия, сопровождающаяся развитием сахарного диабета 2-го типа (СД2) нередко на 3—4-й декаде жизни [25]. Клинически ожирение равномерное, с преимущественным развитием подкожно-жировой клетчатки; умственное развитие детей не нарушено. Врожденный дефицит лептина сочетается с гипогонадотропным гипогонадизмом и вторичным гипотиреозом, требующим у части пациентов заместительной терапии левотироксином. Экспериментальные исследования предполагают важную роль лептина в синтезе и секреции тиреотропного гормона [26, 27].

Дети с дефицитом лептина имеют нормальные показатели линейного роста и уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Однако гипогонадотропный гипогонадизм сопровождается отсутствием пубертатного ускорения роста, поэтому конечный рост этих пациентов ниже популяционного [25]. Еще одной особенностью врожденного дефицита лептина является наличие выраженного Т-клеточного иммунодефицита, что клинически проявляется частыми инфекционными заболеваниями с высоким риском смертности [28].

Уникальность данного генетического дефекта — возможность эффективного лечения: подкожное введение рекомбинантного человеческого лептина приводит к выраженному уменьшению полифагии уже на 3-й день лечения, нормализует исходно низкий уровень основного обмена, и, в конечном итоге, наблюдается стойкое снижение массы тела с достоверным уменьшением массы свободного жира [25, 29, 30]. Через 1 мес лечения исследователи отмечали нормализацию тиреоидных гормонов с полной отменой заместительной терапии. Кроме того, лечение рекомбинантным лептином сопровождалось самостоятельной индукцией пубертатного развития как у взрослых, так и у подростков и не вызывало преждевременного полового развития у детей допубертатного возраста [29].

Вместе с тем у большинства лиц с ожирением имеются повышенный уровень лептина в крови и "лептинорезистентность". В настоящее время точные механизмы лептинорезистентности при ожирении не известны, но предполагают, что она связана с нарушением передачи сигнала лептина (например, мутации лептино-меланокортинового пути) или его прохождения через гематоэнцефалический барьер [31].

Адипонектин был идентифицирован четырьмя независимыми группами исследователей в 1995 и 1996 гг., использовавших различные методы его выделения, поэтому ему были даны различные названия: apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1), Acrp30 (adipocyte complement related protein), adipoQ и GBP28 (gelatine binding protein 28) [32—35].

Адипонектин — белок с мол. массой 30 кDa, продукт гена ADIPOQ (3q27), обладающий высоким сродством к коллагену VIII и X типов и Clq компоненту комплемента [32—35]. Четвертичная

структура глобулярного домена имеет значительное сходство с ФНОα [36]. Адипонектин экспрессируется зрелыми адипоцитами, преимущественно подкожной жировой ткани [37].

В крови адипонектин циркулирует в виде нескольких изоформ (тример, гексамер, мультимер); при этом наибольшей биологической активностью обладает именно высокомолекулярная форма адипонектина [36]. Содержание циркулирующего адипонектина в кровотоке значительно — около 10—16 мкг/мл, что составляет 0,1% от общего количества белка сыворотки [38].

В настоящее время идентифицированы рецепторы адипонектина — AdipoR 1 и 2 [39]. Они содержат 7 трансмембранных доменов, но структурно и функционально отличаются от G-протеинсвязанных рецепторов. AdipoR1 экспрессируется преимущественно в мышцах и функционирует как высокоаффинный рецептор для глобулярной формы адипонектина и низкоаффинный для длинной молекулы. AdipoR2 преимущественно экспрессируется в печени и функционирует как среднеаффинный рецептор для обеих форм адипонектина. Таким образом, биологические эффекты адипонектина зависят не только от его концентрации и изоформ, но и от уровня экспрессии его рецепторов.

По основному метаболическому эффекту адипонектин можно охарактеризовать как "инсулиносенситайзер" [36, 40].

Известно, что в печени адипонектин повышает чувствительность к инсулину — как непосредственно через рецептор инсулина, так и опосредованно, снижая выброс неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) и глюконеогенез и повышая окисление жирных кислот. В мышцах адипонектин стимулирует утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот [41]. Эти эффекты опосредованы повышением фосфориляции рецептора инсулина, активацией рецепторов PPARα и АМФ-протеинкиназы в печени, мышечной и жировой ткани, ингибированием ядерного фактора κB (NF κB) [36, 40].

В эксперименте у грызунов с дефицитом адипонектина (ADIPOQ-/-) развивались такие нарушения, как инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия и гипертензия [42—44].

Уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), причем снижение его уровня наиболее значимо при преобладании висцерального компонента жировой ткани [39].

Вместе с тем, согласно клиническим исследованиям, лица с нарушениями углеводного обмена (СД2) имеют статистически значимо более низкие концентрации адипонектина сыворотки, чем пациенты с нормогликемией при равной степени ожирения, оцененной по ИМТ [45, 46]. В исследовании C. Weyer и соавт. [47] было показано, что концентрации адипонектина в сыворотке у индейцев Пима, отличающихся высокой заболеваемостью СД2, в среднем ниже, чем в европеоидной популяции, и положительно коррелируют с уровнем чувствительности к инсулину, оцененным клэмп-тестом. В этом же исследовании было продемонстрировано, что те пациенты, которые изначально имели более высокие показатели адипонектинемии, в дальнейшем реже страдали СД2, что также может свидетельствовать о возможной протективной роли адипонектина в развитии нарушений углеводного обмена [48, 49].

Не менее важный метаболический эффект адипонектина — его ангиопротекторное и антиатерогенное действие. В пределах стенки сосуда адипонектин ингибирует адгезию моноцитов, снижая экспрессию адгезивных молекул, ингибирует трансформацию макрофагов в пенные клетки и снижает сосудистую пролиферацию в ответ на ростовые факторы [50, 51]. Так, у адипонектин-нокаутных мышей толщина интимы через 3 нед после повреждения сосудистой стенки была значительно больше, чем у дикого типа мышей [52], и напротив, трансгенная гиперэкспрессия адипонектина у экспериментальных мышей препятствует гиперпролиферации интимы и формированию атеросклеротических бляшек [53]. Кроме этого, адипонектин стимулирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках и стимулирует ангиогенез [54].

В исследовании C. Zoccali и соавт. [55] было показано, что у людей с "высоконормальным" содержанием адипонектина в сыворотке отмечается более низкий уровень смертности, связанной с сердечно-сосудистой патологией. N. Ouchi и соавт. [50] в многолетнем исследовании продемонстрировали, что у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) концентрация адипонектина значительно ниже, чем в группе контроля, сопоставимой по ИМТ и возрасту. Исследование 2004 г. в США, включившее 18 тыс. пациентов, доказало, что низкий уровень адипонектина является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда [56]. В работе Y. Iwashima и соавт. [57], изучавших роль адипонектина в развитии гипертензии, у лиц с высоким артериальным давлением были выявлены значительно более низкие уровни адипонектина, чем в группе контроля, и при проведении мультивариационного регрессионного анализа, учитывавшего такие показатели, как возраст, ИМТ, уровень триглицеридов и уровень инсулинорезистентности, оцененный при помощи индекса HOMA, было показано, что низкий уровень адипонектина — независимый предиктор развития артериальной гипертензии.

В популяционном исследовании, проведенном в Японии, было продемонстрировано, что риск развития ИБС и других метаболических нарушений выше у пациентов с уровнем адипонектина плазмы ниже 4 мкг/мл. Большинство современных авторов называют это состояние "гипоадипонектинемией" [58]. Причины гипоадипонектинемии могут быть врожденными, связанными с мутациями гена адипонектина (первичная гипоадипонектинемия), и приобретенными — вследствие ожирения (вторичная гипоадипонектинемия).

К настоящему моменту обнаружено несколько клинически значимых полиморфизмов в гене адипонектина. Один из таких полиморфизмов — SNP276 — ассоциирован с низким уровнем адипонектина сыворотки, ожирением, инсулинорезистентностью и предрасположенностью к развитию

СД2 [59]. Другой полиморфизм — SNP164 — также связан со значительной гипоадипонектинемией, инсулинорезистентностью и развитием артериальной гипертензии [57]. Также описаны несколько мутаций гена ADIPOQ, из которых клиническое значение имеют мутации Arg112Cis и Ile164Thr, которые сопровождаются неспособностью молекул адипонектина объединяться в тримеры, что приводит к нарушению секреции адипонектина и проявляется гипоадипонектинемией. Мутации Gly84Arg и Gly90Ser приводят к нарушению образования высокомолекулярной формы адипонектина, что клинически ассоциировано с развитием диабета [60].

На основании вышеизложенного можно сказать, что адипонектин — уникальный адипокин, обладающий антидиабетической, противовоспалительной и антиатерогенной активностью.

Висфатин был выделен в 2004 г. группой японских исследователей как гормон, который продуцируется преимущественно висцеральной жировой тканью и обладает инсулиномиметическими свойствами [61]. Целью этого исследования была идентификация новых адипоцитокинов именно висцеральной жировой ткани, с которой связано развитие метаболического синдрома. A. Fukuhara и соавт. [62] обнаружили, что ранее идентифицированный фактор роста предшественников В-лимфоцитов — PBEF (pre-B cell colony-enhancing fastor), синтезируемый в костном мозге, печени и скелетных мышцах, высоко экспрессируется в висцеральной жировой ткани. Это вещество получило название — висфатин.

Висфатин — 52-кDa белок с кристаллической структурой [63, 64], циркулирующий в кровотоке в виде мономерных и димерных форм и обладающий свойствами цитокина и фермента, участвующего в биосинтезе никотинамид-аденин-динуклеотида (НАД), вследствие чего еще одно из названий этого вещества — никотинамид-фосфорибозил-трансфераза (Nampt) [65, 66]. Концентрации висфатина в плазме относительно невысоки (в нг/мл) и по отношению к циркулирующему инсулину составляют около 3—10% [67].

На сегодняшний день нет единого представления о физиологической роли висфатина. Все его потенциальные эффекты можно разделить на три группы: каталитические, инсулиномиметические и иммуномодуляторные.

Висфатин как фермент вовлечен в процессы биосинтеза НАД$^+$ из никотинамида и таким образом участвует во многих клеточных процессах [63, 68, 69]. Кристаллическая структура висфатина, подобная фосфорибозилтрансферазе типа II, объясняет этот механизм действия висфатина.

Другим аспектом биологической роли висфатина является его иммуномодуляторный эффект. Наряду с адипоцитами значительное количество циркулирующего висфатина вырабатывается макрофагами. При воздействии на сосудистую стенку провоспалительных агентов (например, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) экспрессия висфатина макрофагами в месте повреждения значительно повышается [70]). Рекомбинантный висфатин активизирует лейкоциты и стимулирует синтез цитокинов (интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6) и ФНОα) [71]. В исследовании K. Oki и соавт. [72] было обнаружено, что сывороточные концентрации висфатина коррелируют с уровнем С-реактивного белка и ИЛ-6.

В исследовании A. Fukuhara [61] был показан инсулиномиметический эффект висфатина. При внутривенной инфузии рекомбинантного висфатина ККАу мышам (экспериментальная модель ожирения, инсулинорезистентности и СД2) наблюдалось значительное снижение гликемии, подобное введению инсулина.

Для более детального изучения биологических функций висфатина были исследованы мыши с генетически обусловленным дефицитом висфатина. Гомозиготные животные (Visfatin -/-) погибали на стадиях раннего эмбриогенеза. У гетерозиготных особей (Visfatin +/-) концентрация висфатина была на треть ниже, чем у "дикого" типа; при этом не наблюдалось значительных различий в росто-весовых показателях и пищевом поведении. Также не отмечалось значительной разницы в концентрациях инсулина, но, несмотря на это, гликемия как натощак, так и при проведении теста с нагрузкой глюкозой была значительно выше у животных с дефицитом висфатина.

Эти данные позволили говорить о физиологической инсулиноподобной роли висфатина в регуляции углеводного обмена. Инсулиномиметические эффекты висфатина также исследованы in vitro. Висфатин, подобно инсулину, стимулирует усвоение глюкозы миоцитами (L6 миоциты) и гепатоцитами (H4IIEC3), синтез триглицеридов и накопление его в преадипоцитах [61]. Эти эффекты висфатина опосредованы его связыванием с рецептором инсулина, фосфориляцией субстратов рецептора инсулина 1 и 2 (IRS 1 и 2). В исследовании A. Fukuhara [61] было показано, что сродство висфатина к рецептору инсулина очень высоко и сравнимо с инсулином. Интересен тот факт, что висфатин стимулирует фосфориляцию IRS 1 и 2 в десятикратно более низкой молярной концентрации, чем инсулин. Используя метод конкурентного связывания, A. Fukuhara и соавт. [61] выяснили, что висфатин связывается с другим участком рецептора, нежели инсулин.

Эпидемиологические данные по висфатину чрезвычайно противоречивы, что можно объяснить различиями исследуемых популяционных выборок и использованием разных методов количественного и качественного определения висфатина в сыворотке [73, 74].

В исследовании A. Fukuhara и соавт. [61], включившем 101 пациента с ожирением, концентрация висфатина в сыворотке положительно коррелировала с объемом висцеральной жировой ткани, оцененным по данным компьютерной томографии. В исследовании J. Berndt и соавт. [75] (187 пациентов) уровень висфатина плазмы положительно коррелировал с ИМТ и процентным содержанием жировой ткани, но не было выявлено такой зависимости от возраста, соотношения объема талии и бедер и объема висцеральной жировой ткани. Более того, не было найдено ассоциации между концентрациями висфатина, глюкозы и инсулина как на-

тощак, так и при проведении клэмп-теста. В работе M.-P. Chen и соавт. [76] был обследован 61 пациент с СД2 и сопоставимая по основным показателям группа контроля. По данным этого исследования, уровень висфатина сыворотки был значительно выше у пациентов с СД2 и коррелировал с уровнем инсулина натощак, адипонектина, индексом HOMA, что позволило авторам сделать вывод, что висфатин вовлечен в патогенез развития СД. В другом недавно проведенном исследовании, включившем пациентов с ожирением и различными типами нарушений углеводного обмена (22 пациента с СД2, 18 — с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и группа контроля — 40 человек без нарушений углеводного обмена), были получены следующие результаты: в группе больных СД2 концентрации висфатина в плазме оказались достоверно выше, чем в группе пациентов с НТГ и группе контроля, но не было обнаружено взаимосвязи между концентрацией висфатина и ИМТ, артериальным давлением, уровнями адипонектина, С-реактивного белка, инсулина, глюкозы и липидным профилем [77]. Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь висфатина и развития гестационного СД и синдрома поликистозных яичников [78—80].

Резистин — адипоцитокин, получивший свое название вследствие того, что при внутривенном введении его мышам у них развивалась инсулинорезистентность [81]. Резистин был открыт в 2001 г. тремя независимыми группами авторов, использовавших разные методы, и получил соответственно различные названия ("Serine/cysteine-rich Adipocyte-Specific Secretory Factor" — ADSF или "foubd in inflammatory zone 3" — FIZZ3 и собственно резистин) [81—83]. Первые исследования этого адипоцитокина показали, что у мышей с ожирением и инсулинорезистентностью уровень резистина был повышен и снижался при применении сенситайзеров инсулина — тиазолидиндионов, а иммунонейтрализация резистина приводила к снижению гипергликемии и улучшению чувствительности к инсулину [81], что позволило говорить о потенциальной этиологической роли резистина в развитии ожирения, инсулинорезистентности и СД2.

Резистин принадлежит к семейству протеинов, богатых цистеином, так называемых резистиноподобных молекул — RELMs (resistin-like molecules). У грызунов обнаружены четыре представителя этого семейства: резистин/FIZZ3, RELM-α/FIZZ1, RELM-β/FIZZ2 и недавно открытый RELM-γ, в то время как у человека существует только два аналога — резистин и RELM-β.

Ген, кодирующий резистин — Retn, у грызунов локализован на 8-й хромосоме, у человека — на 19-й. В исследовании K. Kim и соавт. [83] было показано, что мРНК мышиного и человеческого резистина гомологичны на 64,4%, а структура протеина идентична только на 59%.

Молекула резистина человека содержит 114 аминокислотных остатка и секретируется в виде гомодимера. В системной циркуляции резистин представлен двумя формами — преимущественно в виде гексамеров с высокой молекулярной массой и в значительно меньшем количестве в виде наиболее биологически активных комплексов с низкой молекулярной массой.

У грызунов резистин высоко и специфично экспрессируется белой жировой тканью [84], тогда как у человека экспрессия резистина в адипоцитах происходит на значительно более низком уровне и основным ресурсом резистина в жировой ткани являются макрофаги [85]. Высокий уровень экспрессии резистина обнаружен также в костном мозге, легких, плаценте и поджелудочной железе [86].

Физиологическая роль резистина изучена недостаточно, и данные разных исследований зачастую противоречивы, что может быть объяснено методологическими и популяционными различиями. К тому же, к настоящему времени остается неизвестным точный механизм действия резистина, так как его рецептор не обнаружен.

J. Lee и соавт. [87] при изучении различных экспериментальных моделей ожирения у мышей (мыши с диетиндуцированным ожирением (DIO), мыши ФНОα -/-, находящиеся на диете с высоким содержанием жира, и мыши с генетически обусловленным дефицитом бурой жировой ткани) показали, что у мышей с ожирением уровень циркулирующего резистина выше, чем у мышей с нормальной массой. Эти данные были сопоставимы с результатами работы M. Rajala и соавт. [88], указывающими на значительное повышение уровня резистина, сопоставимое с высокими уровнями инсулина, гликемии и липидемии у мышей с дефицитом лептина — $Lep^{ob/ob}$. В этой же работе была исследована возможная взаимосвязь между лептином и резистином. Было обнаружено, что лептин снижает экспрессию мРНК резистина и уровень циркулирующего белка в сыворотке, что сопровождается снижением инсулинемии и гликемии. В исследовании C. Asensio и соавт. [89] были получены подобные результаты: при введении лептина мышам линии ob/ob с ожирением, индуцированным диетой с высоким содержанием жиров, отмечалось улучшение чувствительности к инсулину, что было связано с угнетением экспрессии резистина. C. Asensio и соавт. [89] также отметили, что повышение экспрессии резистина положительно коррелирует с высокими уровнями дифференцировки адипоцитов. Это и другие исследования позволили предположить, что повышение экспрессии резистина связано с процессами дифференцировки адипоцитов [83, 90]. Более того, увеличение числа адипоцитов может быть причиной повышения локального содержания резистина, что сопровождается ингибированием действия инсулина, нарушением утилизации глюкозы жировой тканью и таким образом препятствует дальнейшей дифференцировке адипоцитов. Таким образом, у грызунов резистин является регулятором процессов адипогенеза.

Недавно были получены новые данные о центральном анорексигенном эффекте резистина [91]. Интрацеребровентрикулярное введение рекомбинантного резистина грызунам приводит к снижению аппетита и уменьшению массы, снижая экспрессию орексигенных нейропептидов дугообразного ядра гипоталамуса — агутисвязанного белка и

нейропептида Y и повышая экспрессию анорексигенного нейропептида — CART.

В целях более детального изучения биологических функций резистина были исследованы животные с генетически обусловленными изменениями его экспрессии. У грызунов с трансгенной гиперэкспрессией резистина отмечались быстрое прогрессирование ожирения и более крупные размеры адипоцитов по сравнению с контрольной группой [92]. У этих животных с хронической гиперрезистинемией отмечались более высокие показатели гликемии, нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, гипертриглицеридемия, ассоциированные с периферической и печеночной инсулинорезистентностью [93, 94]. В исследовании M. Lazar и соавт. [95] было показано, что эти изменения метаболизма глюкозы происходят без непосредственного воздействия резистина на рецептор инсулина, а сопровождаются усилением экспрессии супрессора сигналинга инсулина — SOCS-3 и снижением активности транспортеров глюкозы. В исследовании M. Rajala и соавт. [96] было обнаружено, что инфузия рекомбинантного резистина крысам приводит к снижению чувствительности к инсулину преимущественно на уровне печени за счет усиления глюконеогенеза. У мышей с нокаутом гена резистина отмечались более низкая гликемия натощак, нормальная толерантность к глюкозе, несмотря на высокое содержание жиров в диете, за счет снижения продукции глюкозы в печени вследствие активации печеночной АМФ-протеинкиназы и снижения экспрессии ферментов глюконеогенеза — глюкозо-6-фосфата и фосфоэнолпируваткарбоксикиназы. Напротив, при введении резистина этим грызунам отмечалось повышение гликемии примерно на 25% [97].

Интересно отметить, что тиазолидиндионы — агонисты PPAR-γ (например, розиглитазон, который повышает уровень адипонектина у пациентов с СД2) также снижают уровень циркулирующего резистина у db/db мышей, улучшая чувствительность к инсулину [98].

Результаты исследований взаимосвязи между резистином и развитием ожирения и инсулинорезистентности у людей довольно противоречивы. Некоторые исследования демонстрируют, что уровень резистина выше у лиц с ожирением, инсулинорезистентностью и СД2 и положительно коррелирует с ИМТ и объемом висцеральной жировой ткани, индексами инсулинорезистентности и другими маркерами так называемого метаболического синдрома [99—101]. В других исследованиях такой связи обнаружено не было [102, 103]. Спорность результатов этих исследований может быть объяснена тем, что в большинстве работ изучались сравнительно малые группы. Однако в 2007 г. были проведены два крупных исследования в Японии и США, включавшие соответственно 2079 и 2356 человек. В исследовании H. Osawa и соавт. [104], целью которого было выявление взаимосвязи полиморфизма гена резистина и предрасположенности к развитию СД2, было показано, что один из полиморфизмов в промоторе гена Retn-SNP-420 — связан с высоким риском развития СД2. В этой же работе была выявлена зависимость уровня резистина плазмы от возраста и пола: уровень резистина был выше у женщин и положительно коррелировал с возрастом; также отмечалась положительная корреляция с индексом HOMA, уровнем ЛПНП, С-реактивного белка независимо от пола и возраста. В исследовании MF. Hivert и соавт. [105] была проанализирована взаимосвязь между уровнями адипоцитокинов, инсулинорезистентностью и риском развития СД2. В этой работе авторам удалось обнаружить, что уровень резистина сыворотки положительно коррелирует с показателями инсулинорезистентности, выше у людей с НТГ, и эта взаимосвязь остается достоверной при проведении мультивариационного анализа, учитывающего показатели ИМТ, пол, возраст и уровни адипонектина и ФНОα.

Исследования последних лет показали, что жировая ткань не только накапливает энергию в виде триглицеридов, но и секретирует целый ряд активных молекул — адипокинов, влияющих на потребление пищи, метаболические процессы, формирование оксидативного стресса и нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, т. е. обладающих различными локальными, периферическими и центральными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Zhang Y., Proenca R.* et al. // Nature. — 1994. — Vol. 372. — P. 425—432.
2. *Considine R. V., Sinha M. K., Heiman M. L.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 292—295.
3. *Lonnqvist F., Arner P., Nordfors L., Schalling M.* // Nat. Med. — 1995. — Vol. 1. — P. 950—993.
4. *Lonnqvist F., Thorne A., Nilsell K.* et al. // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 95. — P. 1109—1116.
5. *Montague C. T., Prins J. B., Sanders L.* et al. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 342—347.
6. *Ronnemaa T., Karonen S. L., Rissanen A.* et al. // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 26—31.
7. *Lee G. H., Proenca R., Montez J. M.* et al. // Nature. — 1996. — Vol. 379. — P. 632—635.
8. *Steiner R. A.* // Endocrinology. — 1996. — Vol. 137. — P. 4533—4535.
9. *Tartaglia L.* // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 6093—6096.
10. *Elmquist J. K., Ahima R. S., Elias C. F.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 741—746.
11. *Wolf G.* // Nutr. Rev. — 1997. — Vol. 55. — P. 85—88.
12. *Woods A. J., Stock M. J.* // Nature. — 1996. — Vol. 381. — P. 745.
13. *Ahima R. S., Flier J. S.* // Annu. Rev. Physiol. — 2000. — Vol. 62. — P. 413—437.
14. *Flier J. S., Maratos-Flier E.* // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 437—440.
15. *Mantzoros C. S.* // Mol. Psychiatry. — 1999. — Vol. 4. — P. 8—12.
16. *Vrang N., Larsen P. J., Clausen J. T., Kristensen P.* // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19, N RC5. — P. 1—8.
17. *Fruhbeck G., Gomes-Ambrosi J.* et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 280. — P. 827—847.
18. *Kolaczyncki J. W., Nyce M. R., Considine R. V.* et al. // Diabetes. — 1996. — Vol. 45. — P. 699—701.
19. *Malmstrom R., Taskinen M. R., Karonen S. L.* et al. // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39. — P. 993—996.
20. *Remesar X., Rafecas I., Fernandez-Lopez J. A., Alemany M.* // FEBS Lett. — 1997. — Vol. 402. — P. 9—11.
21. *Ryan A. S., Elahi D.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 4433—4438.
22. *Montague C. T., Farooqi I. S., Whitehead J. P.* et al. // Nature. — 1997. — Vol. 387. — P. 903—908.
23. *Gibson W. T., Farooqi I. S., Moreau M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4821—4826.
24. *Clement K., Vaisse C., Lahlou N.* et al. // Nature. — 1998. — Vol. 392. — P. 398—401.
25. *Farooqi I. S., Matarese G., Lord G. M.* et al. // J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 110. — P. 1093—1103.

26. *Flier J. S., Harris M., Hollenberg A. N.* // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 105. — P. 859—861.
27. *Flier J. S.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 4242—4245.
28. *Ozata M., Ozdemir I. C., Licinio J.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 3686—3695.
29. *Farooqi I. S., Jebb S. A., Langmack G.* et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 879—884.
30. *Licinio J., Caglayan S., Ozata M.* et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 4531—4536.
31. *Caro J. F., Kolaczynski J. W., Nyce M. R.* et al. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 159—161.
32. *Maeda K., Okubo K., Shimomura I.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1996. — Vol. 221. — P. 286—289.
33. *Scherer P. E., Williams S.* et al. // J. Biol. Chem. — 1995. — Vol. 270. — P. 26746—26749.
34. *Nakano Y., Tomita M.* et al. // J. Bochem. (Tokyo). — 1996. — Vol. 120. — P. 803—812.
35. *Hu E., Liang P., Spiegelman B. M.* // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 10697—10703.
36. *Chandran M., Henry R. R.* et al. // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2442—2450.
37. *Fain J. N., Bahouth S. W.* et al. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 2273—2282.
38. *Arita Y.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 257. — P. 79—83.
39. *Kadowaki T., Yamauchi T.* // Endocr. Rev. — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 439—451.
40. *Diez J. J., Iglesias P.* // Eur. J. Endocrinol. — 2003. — Vol. 148. — P. 293—300.
41. *Yamauchi T., Shudo K.* et al. // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 941—946.
42. *Ouchi N., Matsuzawa Y.* et al. // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P. 231—234.
43. *Kubota N., Kadowaki T., Noda T.* et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 25863—25866.
44. *Maeda N., Matsuzawa Y.* et al. // Nat. Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 731—737.
45. *Hotta K.* et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 1595—1599.
46. *Stefan N.* et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1884—1888.
47. *Weyer C., Funahashi T., Tanaka S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 1930—1935.
48. *Funahashi T., Hanson R. L.* et al. // Lancet. — 2002. — Vol. 360. — P. 57—58.
49. *Lindsay R. S., Funahashi T.* et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2419—2425.
50. *Ouchi N., Matsuzawa Y.* et al. // Circulation. — 1999. — Vol. 100. — P. 2473—2476.
51. *Takahashi M., Arita Y., Kihara S., Matsuzawa Y.* // Intern. Med. — 1999. — Vol. 38. — P. 202—206.
52. *Matsuda M., Shimomura I., Matsuzawa Y.* et al. // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277. — P. 37487—37491.
53. *Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N.* et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2767—2770.
54. *Chen H., Montagnani M., Funahashi T.* et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 45021—45026.
55. *Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G.* et al. // J. Am. Soc. Nephrol. — 2002. — Vol. 13. — P. 134—141.
56. *Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S.* et al. // J. A. M. A. — 2004. — Vol. 291. — P. 1730—1737.
57. *Iwashima Y.* et al. // Hypertension. — 2004. — Vol. 43. — P. 1318—1323.
58. *Kumada M.* et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 85—89.
59. *Hara K., Kadowaki T.* et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 536—540.
60. *Waki H., Yamauchi T., Kadowaki T.* et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 40352—40363.
61. *Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M.* et al. // Science. — 2005. — Vol. 307. — P. 426—430.
62. *Samal B.* et al. // Mol. Cell. Biol. — 1994. — Vol. 14. — P. 1431.
63. *Wang T., Zhang X., Bheda P.* et al. // Nat. Struct. Mol. Biol. — 2006. — Vol. 13. — P. 661—662.
64. *Kim M. K., Lee J. H., Kim H.* et al. // J. Mol. Biol. — 2006. — Vol. 362. — P. 66—77.
65. *Martin P. R., Shea R. J., Mulks M. H.* // J. Bacteriol. — 2001. — Vol. 183. — P. 1168—1174.
66. *Rongvaux A., Shea R. J., Mulks M. H.* et al. // Eur. J. Immunol. — 2002. — Vol. 32. — P. 3225—3234.
67. *Sommer G.* et al. // Clin. Sci. — 2008. — Vol. 115. — P. 13—23.
68. *Revollo J. R., Grimm A. A., Imai S.* // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 50754—50763.
69. *van der Veer E., Pickering J. G.* et al. // Circ. Res. — 2005. — Vol. 97. — P. 25—34.
70. *Dahl T. B., Yndestad A., Skjelland M.* et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 972—980.
71. *Moschen A. R., Kaser A., Enrich B.* et al. // J. Immunol. — 2007. — Vol. 178. — P. 1748—1758.
72. *Oki K., Kohno N.* et al. // Clin. Endocrinol. — 2007. — Vol. 67. — P. 796—800.
73. *Nusken K. D., Dotsch J.* et al. // Clin. Chim. Acta. — 2007. — Vol. 382. — P. 154—156.
74. *Korner A., Kiess W.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 4783—4791.
75. *Berndt J., Kloting N., Kralisch S.* et al. // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 2911—2916.
76. *Chen M., Lee Y.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 295—299.
77. *Dogru T., Sonmez A., Tasci I.* et al. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2007. — Vol. 76. — P. 24—29.
78. *Krzyzanowska K., Krugluger W., Mittermayer F.* et al. // Clin. Sci. — 2006. — Vol. 110. — P. 605—609.
79. *Chan T. F., Tsai E. M.* et al. // Fertil. and Steril. — 2007. — Vol. 88. — P. 401—405.
80. *Tan B. K., Randeva H. S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 91. — P. 5022—5028.
81. *Steppan C. M., Bailey S. T., Bhat S.* et al. // Nature. — 2001. — Vol. 409. — P. 307—312.
82. *Holcomb I. N., Kabakoff R. C., Chan B.* et al. // EMBO J. — 2000. — Vol. 19. — P. 4046—4055.
83. *Kim K. H., Lee K., Moon Y. S., Sul H. S.* // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276. — P. 11252—11256.
84. *Levy J. R., Davenport B., Clore J. N., Stevens W.* // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 282. — P. E626—E633.
85. *Curat C. A., Bouloumie A.* et al. // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 744—747.
86. *Nohira T., Nagao K., Kameyama K.* et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2004. — Vol. 151. — P. 151—154.
87. *Lee J. H., Mantzoros C. S.* et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 288. — P. E625—E632.
88. *Rajala M. W., Qi Y., Patel H. R.* et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1671—1679.
89. *Asensio C., Muzzin P.* et al. // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — P. 2206—2213.
90. *Haugen F.* et al. // FEBS Lett. — 2001. — Vol. 507. — P. 105—108.
91. *Marna J., Vazquez C., Gonzalez R.* et al. // Endocrinology. — 2008. — Vol. 149. — P. 4534—4543.
92. *Moon B., Begum N.* et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 285. — P. E106—E115.
93. *Rangwala S. M., Rich A. S., Rhoades B.* et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1937—1941.
94. *Satoh H., Olefsky J. M.* et al. // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 224—231.
95. *Steppan C. M., Wang J., Whiteman E. L.* et al. // Mol. Cell. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 1569—1575.
96. *Rajala M. W., Rossetti L.* et al. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 111. — P. 225—230.
97. *Banerjee R. R., Rangwala S. M., Shapiro J. S.* et al. // Science. — 2004. — Vol. 303. — P. 1195—1198.
98. *Moore G. B., Chapman H., Holder J. C.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2001. — Vol. 286. — P. 735—741.
99. *Azuma K., Katsukawa F., Oguchi S.* et al. // Obes. Res. — 2003. — Vol. 11. — P. 997—1001.
100. *Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk J. E., Juliar B. E.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5452—5455.
101. *Yannakoulia M., Mantzoros C. S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 1730—1736.
102. *Lee J. H., Mantzoros C. S.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 4848—4856.
103. *Vozarova de Courten B., Degawa-Yamauchi M., Considine R. V., Tataranni P. A.* // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1279—1284.
104. *Osawa H., Makino H.* et al. // Diabetes Care. — 2007. — Vol. 30. — P. 1501—1506.
105. *Hivert M. F., Meigs J. B.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93 (8). — P. 3165—3172.

Поступила 31.10.08