

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 14—23.

Висфатин и резистин: роль в норме и при патологии



**В. А. Прилуцкая¹, А. В. Сукало¹, А. В. Солнцева¹,
Е. А. Аксенова², Т. А. Пискун¹**

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

² Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим многочисленные нейроэндокринные и периферические пептиды, известные как адипокины. Проведен анализ основных научных работ, опубликованных с 2002 г. Несмотря на то, что роль адипокинов остается спорной, убедительно доказано их участие в обмене веществ, воспалении и функционировании эндокринной системы. Висфатин является эндокринным, аутокринным и паракринным пептидом со многими функциями (усиление клеточной пролиферации, биосинтез никотинамида, гипогликемический эффект и др.). Резистин — пептидный гормон, первоначально обнаруженный у мышей как фактор, индуцирующий резистентность к инсулину. Приведены систематизированные данные о публикациях, посвященных изучению роли полиморфизма гена висфатина. Освещены молекулярные и эндокринные механизмы висфатина и резистина, их вклад в развитие сахарного диабета, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза. На основании анализа данных литературы оценено значение упомянутых адипокинов в качестве факторов формирования перинатальных осложнений при нарушениях углеводного обмена у беременных. Установлено, что гипергликемия, ожирение и избыточная прибавка массы тела во время гестации приводят к нарушению синтеза и функции анализируемых цитокинов в жировой ткани и лежат в основе развития макросомии плода. Показано, что висфатин и резистин можно рассматривать как биологические маркеры патологических процессов, дальнейшее изучение которых позволит разработать новые профилактические стратегии и оптимизировать лечебный процесс.

Ключевые слова: висфатин, резистин, ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, беременность, новорожденные.

Жировая ткань секретирует многочисленные биологически активные вещества (адипокины) с разнообразными функциями, такими как регуляция потребления пищи и чувствительность к инсулину, участие в репродукции, иммунологических и воспалительных реакциях и сосудистом гомеостазе [1, 47, 49]. В последние годы растет интерес к изучению потенциальной роли адипокинов как биомаркеров слабого воспаления и метаболических осложнений. Адипокины — фармакологически активные низкомолекулярные белки, которые проявляют плейотропность и функционируют через несколько метаболических путей [1, 47]. На сегодняшний день описано более

20 нейроэндокринных и периферических пептидов (как орексигенных, так и анорексигенных): адипонектин, висфатин, лептин, резистин, ретинолсвязывающий белок-4 (retinol-binding protein-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6), иризин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (monocytic chemoattractant protein-1 (MCP-1)), ядерный фактор-каппа В (nuclear factor-каппа В (NF- κ B)) [44, 47]. Доказано, что лептин, адипонектин, резистин и грелин оказывают влияние на метаболизм глюкозы, процессы формирования ожирения (ОЖ), сахарного диабета

Стаття надійшла до редакції 9 липня 2020 р.

Прилуцкая Вероника Анатолівна, к. мед. н, доцент, доцент 1-ої кафедри дитячих хвороб
220116, Республіка Білорусь, м. Мінськ, пр. Дзержинського, 83
E-mail: 2489861@rambler.ru. Тел. + 375 17 369 57 61

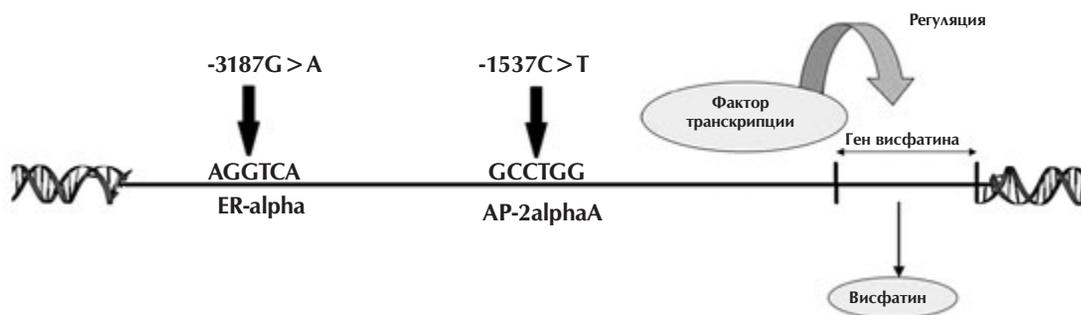


Рис. 1. Промоторная область гена висфатина [37]

(СД), воспаления и метаболического синдрома (МС) [1, 47, 49].

Резистин впервые был выделен в 2001 году у мышей с ожирением исследователями Пенсильванского университета во главе с С.М. Steppan [2]. Резистин относится к семейству секреторных белков, называемых «резистиноподобными молекулами» RELM (resistin-like molecules) или «обнаруженными в воспалительной зоне» FIZZ (found in inflammatory zone). Данные белки (RELM, α /FIZZ 1 и RELM β /FIZZ) имеют высококонсервативную, богатую цистеином область и высокоизменчивый N-терминальный домен [7]. У здоровых людей без ОЖ и инсулинорезистентности (ИР) уровень резистина в плазме составляет 7,3–21,3 нг/мл (около 3–10% по отношению к циркулирующему инсулину) [2]. Резистин продуцируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами. У мышей он экспрессируется в висцеральной жировой ткани (ВЖТ). У человека резистин экспрессируется в жировой ткани в меньшей степени. Этот адипокин обнаруживается также в плаценте, скелетных мышцах, тонкой кишке, селезенке, желудке, тимусе, щитовидной железе и матке [2, 56]. Показано, что уровень циркулирующего резистина повышен у лиц с избыточной массой тела. Резистин играет важную роль в патогенезе СД и его осложнений [2]. Продукция резистина стимулируется воспалительным процессом, ИЛ-6, гипергликемией, соматотропным и половыми гормонами [2, 56].

Висфатин — адипокин, связанный с метаболизмом глюкозы и липидов. В 2005 г. А. Fukuhara и соавт. впервые описали висфатин у мышей и выявили инсулиномиметические свойства [7]. Висфатин оказался идентичен ранее описанному цитокину PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor), идентифицированному как фактор роста предшественников В-лимфоцитов [1, 7, 47, 49]. Предполагают, что висфатин в основном производится ВЖТ, в меньшей степени — подкожно-жировой клетчаткой, а также содержится в периваскулярной и эпикардальной жировой ткани, где он может оказывать паракринный сердечно-сосудистый эффект [5, 7, 16, 42, 47, 49]. Висфатин синтезируется и высвобождается не только адипо-

цитами, но и активированными макрофагами, особенно при ОЖ [16]. Этот адипокин также называют NAMPT (nicotinamide phosphoribosyl transferase) из-за значительной схожести и функциональной гомологии с никотинамид-фосфорибозилтрансферазой — ферментом, участвующим с помощью никотинамидадениндинуклеотида (НАД) в биосинтезе никотинамида [5, 7, 16, 42]. У млекопитающих описаны две изоформы висфатина — внутриклеточный и внеклеточный, секретируемый разными типами клеток. Экспрессия висфатина увеличивается у лиц с абдоминальным ОЖ и СД 2 типа [42]. В последнее время экспрессия висфатина зарегистрирована в миоцитах, гепатоцитах и скелетных мышцах [42]. Описаны эндокринный, паракринный и аутокринный эффекты висфатина. Последние, вероятно, играют важную роль в регуляции чувствительности к инсулину в печени. Установлены три функции висфатина: инсулиномиметический гормон, цитокин и фермент биосинтеза НАД [7].

Ген висфатина находится на длинном плече хромосомы 7 между 7q22.1 и 7q31,336 участками хромосомы и состоит из 11 экзонов и 10 интронов, охватывающих 34,7 тыс. пар оснований [37]. Этот ген кодирует белок, состоящий из 491 аминокислоты. Висфатин синтезируется в костном мозге, печени, легких, скелетных мышцах, лимфоцитах, мозге, сердце, поджелудочной железе и клетках периферической крови [44]. Промоторная последовательность гена висфатина содержит несколько сайтов связывания для транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор-1 (nuclear factor-1 (NF-1)), белок-активатор (activator protein (AP-1 и AP-2)), специфичный белок-1 (specificity protein-1 (SP-1)) и глюкокортикоидный рецептор (glucocorticoid receptor (GR)) [37]. Исследования выявили несколько однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism (SNP)) гена висфатина, ассоциированных с воспалением, обменом глюкозы и липидов (рис. 1).

Показаны сайты связывания факторов транскрипции ER- α и AP-2 α A, в которых находятся 3187 и 1537 однонуклеотидные замены в промоторной области гена висфатина.

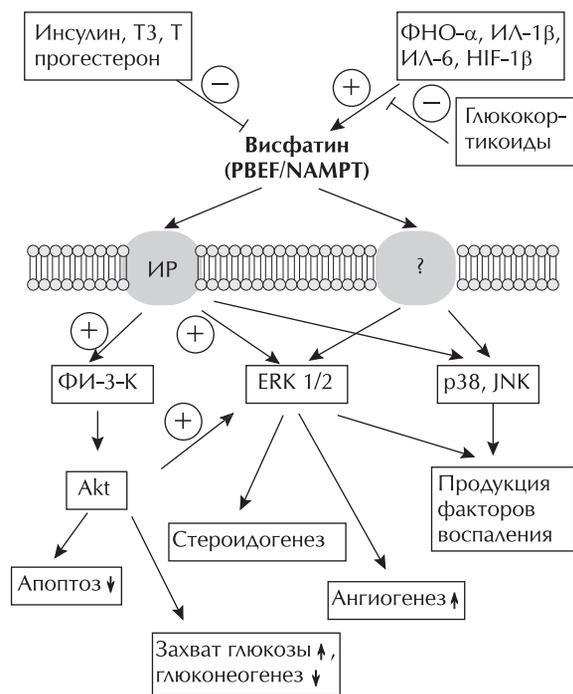


Рис. 2. Регуляторы синтеза висфатина и его внутриклеточные сигнальные пути [5]:
ИЛ-1β и ИЛ-6 — интерлейкины-1β и 6; ИР — инсулиновый рецептор; Т — тестостерон; Т3 — трийодтиронин; ФИ-3-К — гетеродимерная p85/p110 фосфатидилинозитол-3-киназа; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; Akt — серин/треониновая протеинкиназа Akt, активируемая 3-фосфоинозидами; ERK1/2, p38 и JNK — митогенактивируемые протеинкиназы; ИЛ-1α — индуцируемый гипоксией фактор-1α; NAMPT — никотинамидфосфорилтрансфераза; PBEF — колониестимулирующий фактор прекурсоров В-клеток

Потенциальная роль висфатина в формировании метаболических нарушений, в том числе ОЖ и связанных с ним заболеваний, активно обсуждается в последнее время [1, 26, 47, 49], однако многие аспекты его влияния на развитие ОЖ и МС остаются спорными [37].

Уровень висфатина выше у детей с избыточной массой тела, что указывает на его важное значение в механизмах ОЖ уже в этот возрастной период. В ряде исследований показано увеличение содержания циркулирующего висфатина у взрослых и детей с ОЖ и МС, что большинство авторов рассматривают как компенсаторную реакцию, направленную на снижение повышенного уровня глюкозы в крови при осложненных формах ОЖ [26, 27, 37, 46, 54].

Уровень циркулирующего висфатина тесно связан с количеством ВЖТ. Так, у женщин с висцеральным ОЖ отмечена нормализация содержания висфатина после потери 20 % избыточной массы тела. Зарегистрировано снижение концентрации висфатина у пациентов с морбидным ОЖ после желудочного бандажа [32]. D. Friebe и соавт.

в экспериментальном исследовании выявили более высокую экспрессию висфатина в адипоцитах по сравнению с преадипоцитами, следовательно, висфатин является дифференцированной адипоцитспецифической молекулой, продукция которой влияет на уровень липидов в сыворотке крови [22]. В нескольких исследованиях не установлены различия в экспрессии мРНК висфатина в висцеральной и подкожной жировой ткани у человека [22, 32]. Результаты, полученные другими авторами, наоборот, свидетельствуют о более низком уровне висфатина в плазме крови у пациентов с ОЖ [7, 32].

При изучении механизмов регуляции экспрессии гена, кодирующего висфатин, установлена их взаимосвязь с активностью факторов, регулирующих энергетический обмен, воспаление, выживаемость клеток, что может свидетельствовать в пользу вовлечения висфатина в контроль метаболических и воспалительных процессов (рис. 2).

Многочисленные исследования посвящены изучению генетических полиморфизмов гена висфатина. Установлено, например, что у пациентов с препубертатным ОЖ концентрация висфатина выше, чем у детей с нормальной массой тела. У мальчиков отмечено преобладание экспрессии гена висфатина (PBEF1) в ВЖТ ($p = 0,002$), тогда как у девочек ген PBEF1 экспрессировался без значимых депо-специфичных отличий [3, 54]. C. Yin и соавт. обнаружили статистически значимую прямо пропорциональную связь уровня висфатина с такими показателями, как содержание ИЛ-6, ФНО-α, молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 (vascular cellular adhesion molecule 1 (VCAM-1)), ангиотензина-2 и E-селектина [54].

D.S.Q. Ooi и соавт. сообщили о двух SNP гена висфатина — с.-3187G > A (rs11977021) и с.-1537C > T (rs61330082), связанных с неблагоприятными кардиометаболическими параметрами (общим холестерином в плазме крови, триглицеридами, ОЖ, артериальной гипертензией (АГ)) в сингапурской когорте детей с морбидным ОЖ. Эти SNP могут быть ассоциированы с повышенным содержанием висфатина, которое, вероятно, опосредует более высокий уровень триглицеридов, высокое систолическое артериальное давление (АД) и АГ у детей с ОЖ [37].

L. Khorrami-Nezhad и соавт. изучали взаимодействие между генотипами GG, GT и TT rs2110385 гена висфатина и потреблением жира, а также влияние этих факторов на минеральную плотность кости у лиц с ОЖ. Результаты исследования показали, что у лиц с генотипом TT была значительно выше поясничная минеральная плотность кости ($p < 0,0001$). Установлена значимая корреляция между высоким потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и низким — энергии и белка [28].

Считается, что резистин влияет на жировой обмен по принципу обратной связи: с одной

Таблиця.

Публикации, посвященные изучению роли полиморфизма гена висфатина

Авторы	Основные результаты исследования
S.D. Bailey и соавт. [8]	Ассоциация между SNP (rs9770242 и rs1319501) и уровнем инсулина ($p = 0,002$) и глюкозы натощак ($p = 0,02$). SNP (rs7789066) значимо связан с компонентом аполипопротеина В липопротеидов очень низкой плотности ($p = 0,012$)
У. Bottcher и соавт. [11]	Ассоциация между -948 G > T SNP и уровнем инсулина натощак у пациентов без СД ($p < 0,05$). Экспрессия мРНК связана с тремя генетическими изученными полиморфизмами (rs9770242, -948G > T, rs4730153)
Y.Y. Zhang и соавт. [55]	Установлена связь между -948C > A и СД 2 типа ($p = 0,021$). В недиабетической популяции аллель -948C увеличивала риск СД 2 типа и была статистически значимо связана с уровнем фибриногена ($p = 0,0022$) и С-реактивного белка ($p = 0,0038$)
A. Korner и соавт. [30]	Аллель -948G SNP -948G > T ассоциирована со статистически значимо более высоким диастолическим АД у детей с ОЖ ($p < 0,05$)
A.I. Blakemore и соавт. [10]	Выявлена защитная роль SNP rs10487818 против тяжелого ОЖ
J.J. Yau и соавт. [52]	Установлена значимая связь между -1535C > T полиморфизмом и уровнем триглицеридов у пациентов с патологией коронарных артерий и ОЖ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$).
A. Tokunaga и соавт. [50]	У пациентов без СД генотип -1535T/T модулировал повышение уровня липидов, более низкое содержание триглицеридов и более высокую концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности

стороны, его концентрация повышается при дифференцировке адипоцитов, с другой — резистин угнетает адипогенез [2]. Гиперпродукция резистина ассоциирована с развитием ИР и дислипидемии, однако сведения о роли резистина в развитии ИР противоречивы [2, 56]. Так, в некоторых исследованиях показано, что сывороточный резистин прямо пропорционально коррелирует с изменениями индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, содержания триглицеридов и увеличивается при ОЖ. Концентрация циркулирующего резистина повышается с возрастом, вероятно, в связи с накоплением жира в организме [38, 45]. Секретция резистина стимулируется цитокинами (ФНО- α , ИЛ-6), уровень которых повышается при ОЖ. Напротив, J. N. Lee с соавт. продемонстрировали, что резистин вряд ли играет большую роль в ОЖ, ИР или энергетическом обмене [31].

Резистин, вероятно, является гормоном, который связывает ОЖ с СД 2 типа. Хотя ряд исследований не выявили различий в экспрессии резистина у лиц с нормальной массой тела, ИР и СД 2 типа, недавние публикации продемонстрировали связь резистина и ИР при таких хронических неинфекционных заболеваниях, как ОЖ, СД 2 типа и атеросклероз [7, 13, 45].

Роль висфатина в патогенезе СД является предметом споров. Установлено, что висфатин оказывает дозозависимое миметическое действие на инсулин, стимулируя транспорт глюкозы в мышцах и адипоцитах и подавляя выработку глюкозы гепатоцитами [46]. Вероятно, внеклеточный висфатин имеет важное значение для нормальной функции β -клеток и его содержание увеличивается по мере их прогрессивного разрушения [36]. T. Dogru и соавт. выявили прямо пропорциональную связь между висфатином и СД 2 типа, даже

после корректировки на ИМТ, возраст, пол, статус курения, АД и липидный профиль [17]. Пациенты с длительным стажем СД 1 и 2 типа имели более высокий уровень висфатина по сравнению с больными с недавно диагностированным СД и контрольной группой. У пациентов с СД 2 типа концентрация висфатина коррелировала с содержанием гликированного гемоглобина (HbA1C). Концентрация висфатина в сыворотке крови у пациентов с СД 1 типа уменьшилась на фоне терапии [36]. Однако K. Takebayashi и соавт. не выявили корреляции между СД и содержанием висфатина, а другие исследования продемонстрировали снижение концентрации висфатина у пациентов с СД 1 типа, особенно в группе с микроальбуминурией, и обратно пропорциональную связь между уровнями HbA1C и висфатина [18, 48].

Многочисленные публикации посвящены изучению полиморфизма гена висфатина и его влиянию на клинические проявления заболеваний (таблица).

Данные, приведенные в таблице, позволяют предположить, что генетические варианты в гене висфатина могут быть связаны с обменом глюкозы, липидов и другими метаболическими и сосудистыми признаками. Результаты изучения роли полиморфизма гена висфатина позволяют детализировать некоторые аспекты патогенеза ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

Атерогенез — это хронический процесс, характеризующийся двумя основными признаками: накоплением липидов и воспалением. В последние годы висфатин был предложен как маркер эндотелиальной дисфункции (ЭД), начального этапа прогрессирования атеросклеротического процесса [42]. Висфатин можно считать новым про-

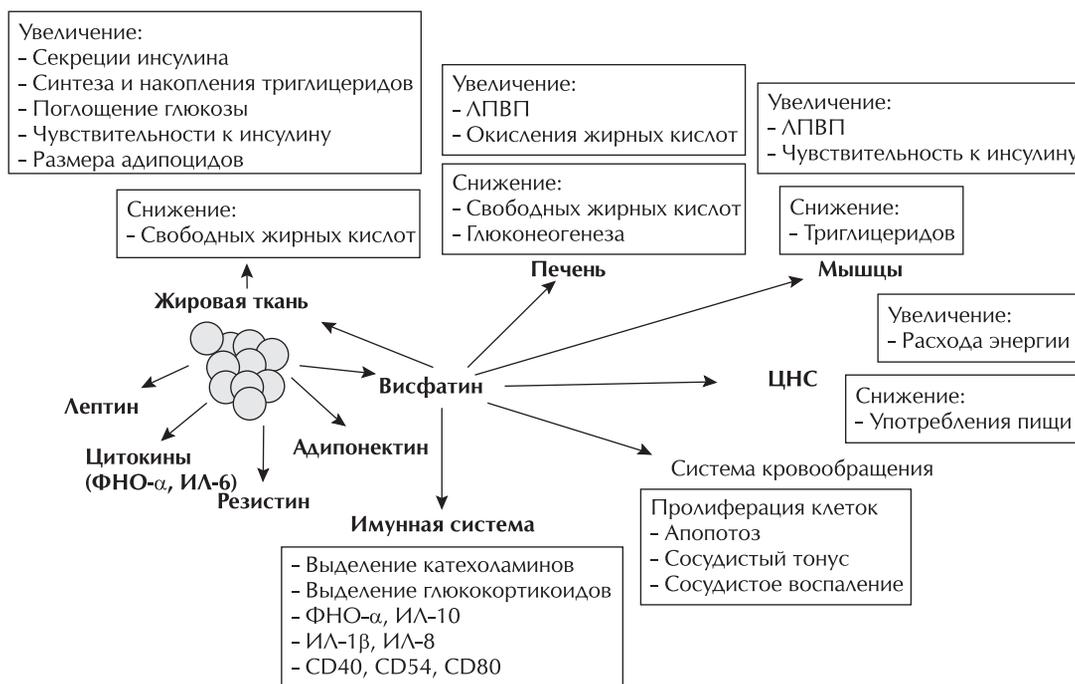


Рис. 3. Секретия и функции висфатина [32]:

ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ФНО-α — фактор некроза опухоли-α; ИЛ — интерлейкин

воспалительным адипоцитокинем [27, 46, 54]. Он стимулирует лейкоциты для синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО-α и др. Его провоспалительный эффект также связан с активацией Т-клеток путем активации ко-стимулирующих молекул (CD40, CD54, CD80) на моноцитах. При таких клинических состояниях, как ОЖ, СД 2 типа и МС, пред-

ставляющих собой независимые факторы риска развития атеротромботической болезни, связанной с воспалением, уровень циркулирующего висфатина повышен [42].

Если воспаление играет ключевую роль в атерогенезе, то иммунные клетки рано доминируют при атеросклеротических поражениях. Их эффекторные молекулы могут ускорить прогрессирование поражений и активацию воспаления, что приведет к острому коронарному синдрому (ОКС) и ишемическому инсульту [44]. Так, висфатин сильно дозозависимо индуцировал выброс воспалительных цитокинов в моноцитах у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с клетками здоровых лиц. Однако в некоторых исследованиях уровень циркулирующего висфатина был в норме или даже ниже по сравнению с контрольной группой [16, 44].

У пациентов с ишемической болезнью сердца отмечено повышенное содержание висфатина в плазме крови во время проведения перкутанного коронарного вмешательства и повышенная экспрессия висфатина в макрофагах, присутствующих в бляшках из области разрыва. Это указывает на роль висфатина при атерогенезе и дестабилизации бляшки. Висфатин, вводимый в момент реперфузии, уменьшал размер инфарктной области [42].

Концентрация висфатина в плазме крови значимо связана с уровнем С-реактивного белка, в частности при ОКС, независимо от общеизвестных факторов риска, таких как уровень липидов, высокий ИМТ и курение. Однако влияние по-



Рис. 4. Факторы, влияющие на уровень циркулирующего висфатина у беременных женщин [40]:

Примечание. Стрелка вверх указывает на увеличение уровня висфатина в крови матери и стрелка, указывающая вниз, для снижение циркулирующего висфатина.

вышенной концентрации висфатина на развитие сердечно-сосудистых и воспалительных заболеваний требует дальнейшего изучения. Увеличивается количество доказательств роли висфатина как прямого фактора, запускающего сосудистые травмы [42]. На моделях животных показано, что висфатин может способствовать фиброзу сердца, стимулируя пролиферацию фибробластов в сердце крысы, усиливая экспрессию мРНК и уровень белка проколлагена I и II в этом типе клеток, что приводит к усиленному высвобождению коллагена I и III типов [42].

Роль резистина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний также является предметом дискуссии. В нескольких исследованиях показано возрастание уровня резистина при этой группе заболеваний [13]. Есть данные о повышении концентрации резистина у пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с лицами со стабильной стенокардией [2]. Повышенный уровень резистина описан при ОКС. Авторами выдвинута гипотеза о высвобождении резистина при отрыве атеросклеротического тромба [13]. Содержание резистина в группе пациентов с инфарктом миокарда и ИР было увеличено в среднем в 1,4 раза, тогда как у лиц без ИР концентрация резистина не отличалась от показателей в контрольной группе [2].

Уровень висфатина увеличивается не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, но и при остром повреждении легких, псориазе, воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите (РА), бронхиальной астме [42]. У пациентов с острым повреждением легких висфатин в настоящее время считается биомаркером этого заболевания [42]. Предполагают, что при РА висфатин может быть мощным медиатором воспаления. Обнаружена прямо пропорциональная связь между концентрацией сывороточного висфатина и общим количеством В-клеток при РА. Показано, что уровень висфатина и количество В-клеток снижены после лечения ритуксимабом [12]. У пациентов с псориазом повышенное содержание висфатина может привести к атеросклерозу и сосудистым осложнениям [42].

Хроническое воспаление влияет на метаболизм кости и обычно связано с наличием остеопороза. Потеря костной массы опосредуется различными иммунными посредниками и висфатином, который подавляет остеокластогенез и ингибирует дифференциацию предшественников остеокластов [42].

Предполагают вклад висфатина в патогенез хронической болезни почек. Висфатин стимулировал фиброз в мезангиальных клетках крыс, активируя синтез ключевых профибротических молекул, таких как трансформирующий фактор роста-1 (transforming growth factor-1 (TGF-1)) и коллаген I типа [44]. Продемонстрированы обратно пропорциональная связь висфатина с клиренсом креа-

тинина и прямо пропорциональная — с экскрецией альбумина с мочой при нарушении почечной функции [6]. Снижение почечных функций сопровождалось повышением содержания циркулирующего висфатина, так как он высвобождается из поврежденных эндотелиальных клеток. У пациентов с хронической болезнью почек уровень висфатина прямо пропорционально коррелировал с растворимыми маркерами ЭД такими, как молекула межклеточной адгезии 1 типа (intercellular adhesion molecule type 1 (ICAM-1)), VCAM-1 и молекула адгезии меланомы-1 (melanoma cells adhesion molecule-1 (MCAM-1)) [42]. Установлено, что улучшение эндотелиальной функции после трансплантации почки коррелирует со снижением уровня циркулирующего висфатина [24].

А. Н. Al-Hamshary и соавт. изучали влияние гемодиализа на концентрацию резистина в сыворотке крови детей с хронической почечной недостаточностью. Обнаружено, что у пациентов с данным состоянием уровень резистина был повышен. Показано, что у пациентов, находившихся на гемодиализе, содержание резистина было выше, чем у лиц, получавших консервативную терапию [6].

Слизистая оболочка толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника является вероятным источником повышенного уровня висфатина в плазме крови. При гистологическом исследовании установлено, что потенциальные источники висфатина в воспаленной ткани толстой кишки — дендритные клетки и макрофаги, а также эпителиальные клетки. Висфатин-позитивные макрофаги обнаружены в жировой ткани и подслизистой оболочке ободочной кишки [42].

Роль висфатина при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) также активно изучается [19]. У взрослых пациентов с циррозом печени концентрация висфатина в плазме крови значительно снижена, что исследователи связывают с нарушением синтетической функции печени [19]. Установлена обратно пропорциональная связь между концентрацией циркулирующего висфатина и стадией фиброза при НАЖБП и, следовательно, потенциальная роль этой молекулы в патогенезе НАЖБП. Сниженную концентрацию висфатина в плазме крови можно рассматривать как прогностический фактор риска фиброза печени. Уровень висфатина снижен у лиц со стеатогепатитом по сравнению с пациентами с изолированным стеатозом [19].

Описано возможное участие висфатина в расстройствах функций мозга и настроения [41]. Н. S. Farghaly и соавт. сообщили о повышенном содержании висфатина при гипотиреозе. Однако неясно, гормоны щитовидной железы стимулируют или подавляют продукцию висфатина [20].

J. Pabisek-Mierniki и соавт. обнаружили снижение уровня висфатина у пациентов с синдромом

короткой кишки по сравнению со здоровыми лицами и обратно пропорциональную связь с активностью аланинаминотрансферазы в сыворотке крови [39].

Согласно иммунологической гипотезе патобиологии атопического дерматита аллергическое состояние вызвано увеличением синтеза провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, влияющих на экспрессию гена резистина *RETN* мононуклеарами. S.A. Vanhani и соавт. выявили статистически значимое снижение уровня сывороточного резистина у пациентов с атопическим дерматитом, значимые ассоциации между rs3745367 гена *RETN* и атопическим дерматитом, возрастную и половую специфичность [9].

Во время беременности происходят изменения в обмене веществ и перераспределение материнской жировой ткани в ответ на растущие метаболические потребности плода и плаценты. Есть данные о повышении уровня висфатина в сыворотке крови во время беременности при СД 1 и 2 типа у женщин с ОЖ. У женщин с нормальной беременностью ИР является физиологической, и это напрямую связано с гестационным возрастом. ИР сопровождается увеличением выработки висфатина как компенсаторного механизма, способствующего дефициту инсулина. Уровень висфатина в сыворотке крови изменяется в течение беременности. Более высокая средняя концентрация висфатина наблюдается во втором (24–26 нед) и третьем (34–36 нед) триместре [32]. У женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) зарегистрирована гипергликемия и гиперинсулинемия. Инсулиновый ответ может уменьшиться до 40 % на поздних сроках беременности [32]. Несколько исследований продемонстрировали, что высокая материнская концентрация висфатина в плазме связана с ИР, ГСД, рождением младенцев, маленьких для гестационного возраста (МГВ, *small for gestational age* (SGA)) с внутриутробной задержкой роста [23, 33, 51].

Несколько работ посвящено изучению уровня резистина при ГСД. Полученные результаты противоречивы. В одних исследованиях установлено увеличение содержания резистина при ГСД, в других – сниженный уровень резистина [7, 34].

Преэклампсия (ПЭ) – это мультисистемное расстройство беременности, характеризующееся АГ, ЭД и протеинурией, которая развивается после 20 нед беременности у женщин, не имевших ранее АГ. Роль висфатина при ПЭ активно изучается. Согласно некоторым исследованиям концентрация циркулирующего висфатина повышается при ПЭ. Другие авторы зафиксировали неизменное или даже уменьшенное содержание. N. Ferrara и соавт. предположили, что висфатин участвует в патогенезе ПЭ, способствуя нарушению васкуляризации плаценты, из-за увеличения в сыворотке уровня сосудистого эндотелиального факто-

ра роста (*vascular endothelial growth factor* (VEGF)) [40]. А.П. Милованов и соавт. [4], а также S.C. Kim и соавт. [29] отметили снижение уровня VEGF и висфатина при ПЭ. Авторы исследовали связь между ПЭ, рождением МГВ-детей и циркуляцией материнского висфатина. Уровень висфатина был выше у женщин, родивших МГВ-новорожденных, по сравнению с лицами с нормальной беременностью и ПЭ [32, 42, 51].

Висфатин активно продуцируется плодными оболочками, амнионом, миометрием, плацентой и жировой тканью. Однако механизмы высвобождения и регуляции висфатина у плода и новорожденного не ясны. После рождения экспрессия висфатина уменьшается в экзокринной ткани, но сохраняется в эндокринных клетках, преимущественно в β -клетках. У недоношенных детей часто отмечают нарушение гомеостаза глюкозы. После гипогликемической фазы из-за ограниченных запасов гликогена и жира гипергликемия возникает при условии ИР, относительного дефицита инсулина и повышенного соотношения переносчиков глюкозы (*Glut*)-1/*Glut*-2 в тканях плода. Показано, что содержание висфатина может увеличиваться параллельно с гипергликемией [32].

Висфатин, как и резистин, играет роль при таких состояниях, как сепсис и внутриутробная инфекция [14, 43]. F. Sekmez и соавт. предположили, что висфатин можно рассматривать как диагностический маркер неонатального сепсиса наряду с С-реактивным белком, прокальцитонинем и ИЛ-6 [14]. Уровень резистина также можно использовать в качестве одного из показателей сепсиса у детей, поступивших в отделение интенсивной терапии и реанимации [43].

В последнее время изучают связь между циркуляцией висфатина в организме матери и ростом плода. Большие для гестационного возраста (БГВ, *large for gestational age* (LGA)), МГВ и новорожденные с малой массой тела имеют повышенный риск развития МС в старшем возрасте. M. Fasshauer и соавт. сообщили, что в третьем триместре беременности женщины с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода имели более высокое содержание в плазме висфатина, чем в контрольной группе [21]. Поскольку ВЖТ является основным источником висфатина, то у МГВ-младенцев и у новорожденных со ЗВУР могут увеличиться запасы висцерального жира. Однако T.A. Harrington и соавт. не выявили различий в распределении жира между новорожденными со ЗВУР и контрольной группой [25]. S. Mazaki-Tovi и соавт. исследовали связь между висфатином, риском развития ГСД и размером плода [33]. У БГВ-новорожденных гиперинсулинемия в утробе матери приводит к макросомии плода. Однако независимо от того, является ли новорожденный МГВ или БГВ, висфатин может быть ранним показателем ИР. Постоянное увеличение выде-

лення висфатина виявлено в амніоне близнецов і тройняшек. Предполагают, что уровень висфатина в плазме крови матери также поддерживается из растянутых плодных оболочек женщин с БГВ-плодами [32].

Хотя адипокины могут регулировать чувство насыщения и энергетический обмен, не ясно, связаны ли они с ростом детей. В исследовании Е.Н. Yeung и соавт. продемонстрировано, что у синглов уровни резистина и лептина сыворотки крови в периоде новорожденности были ассоциированы со статистически более высокими z-скор массы тела и ИМТ детей в возрасте трех лет жизни. После поправки на массу тела при рождении уровень резистина и соотношение резистина к адипонектину по-прежнему ассоциировались с вероятностью избыточной массы тела в возрасте трех лет жизни [53].

Висфатин идентифицирован в эпителиальных клетках молочной железы млекопитающих, грудном молоке у людей, причем в значительно более высокой концентрации, чем в сыворотке крови матерей. Установлено наличие мРНК висфатина в молочной железе клонированной коровы в первые 6 мес лактации. Уровень висфатина в молоке непосредственно связан с материнским ИМТ. Так, более высокую концентрацию висфатина в грудном молоке выявили у женщин с ИМТ > 28 кг/м² [32]. Содержание висфатина в молозиве может быть использовано для прогнозирования массы тела ребенка [32]. N. Mol и соавт. измерили уровень висфатина в сыворотке крови 72 младенцев (в том числе 53 недоношенных) и в материнском молоке дважды (на 1-й неделе жизни и через 4 нед). Концентрация висфатина в сыворотке на

5-й неделе жизни обратно пропорционально коррелировала с z-показателем массы тела при рождении и окружностью головы [35].

Таким образом, висфатин может играть физиологическую роль в развитии как недоношенных, так и доношенных новорожденных в течение первого месяца после рождения [53]. Повышенная концентрация висфатина в материнском молоке защищает от потери массы тела в первые дни после рождения [15, 23]. Различия в концентрации висфатина в сыворотке и грудном молоке на ранних этапах жизни могут способствовать различной интенсивности догоняющего роста у недоношенных и маловесных младенцев, однако привести к более высокому риску МС у недоношенных детей в последующие годы [15, 23].

Выводы

Функции адипоцитокинов и цитокинов в норме и при патологии изучены не полностью. Для осуществления метаболических функций адипоцитов и иммунных клеток необходим определенный баланс. Вероятно, адипокины (в том числе резистин и висфатин) могут служить недостающим звеном в причинно-следственной связи между различными заболеваниями, а также быть биомаркерами для определения тяжести таких заболеваний, как ожирение и сахарный диабет. Разработка новых профилактических стратегий и терапевтических мероприятий для коррекции ожирения и связанных с ним заболеваний станут возможными благодаря пониманию роли резистина и висфатина, а также изучению функций других адипокинов и их вклада в развитие воспаления.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А. В. Сукало; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование — В. А. Прилуцкая, А. В. Солнцева; сбор материала, обработка текста — Е. А. Аксенова, Т. А. Пискун. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т. П., Плетень А. П., Михеев Р. К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопр. питания.* 2017. — 86 (2). — С. 5–13. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00028.
2. Вербовой А. Ф., Цанова И. А., Вербовая Н. И., Галкин Р. А. Резистин — маркер сердечно-сосудистых заболеваний Ожирение и метаболизм. 2017. — 14 (4). — С. 5–9. DOI: 10.14341/OMET201745-9.
3. Косыгина А. В., Сосунов В. В., Петеркова В. А., Дедов И. И. Уровень висфатина сыворотки крови и экспрессия гена висфатина (PBEF1) в подкожной и висцеральной жировой ткани у детей. *Ожирение и метаболизм.* 2010. — 7 (4). — С. 20–23.
4. Милованов А. П., Сидорова И. С., Солоницын А. Н., Боровкова Е. И. Иммуногистохимическая оценка распределения фактора роста эндотелия сосудов в плаценте, в плацентарном русле при нормальной беременности и у женщин с преэклампсией. *Арх Патол.* 2008. — 70 (3). — С. 12–15.
5. Шапов А. О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы. *Трансляционная медицина.* 2019. — 6 (2). — С. 25–36. DOI: <http://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-2-25-36>.
6. Al-Hamshary A.H., El-Shaer O.S., Soliman D.R., et al. Evaluation of serum resistin in children with chronic renal failure undergoing hemodialysis // *Electronic Physician.* — 2016. — Vol. 8(7). — P. 2595–2601. doi: 10.19082/2595.
7. Al-Suhaimi E.A., Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity // *Eur. J. Med. Res.* — 2013. — Vol. 18. — P. 12. doi: [org/10.1186/2047-783X-18-12](http://doi.org/10.1186/2047-783X-18-12).
8. Bailey S.D., Loreda-Osti J.C., Lepage P., et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55, N 10. — P. 2896–2902. doi:10.2337/db06-0189.
9. Banihani S.A., Abu-Alla K.F., Khabour O.F., Alzoubi K.H. Association between resistin gene polymorphisms and atopic dermatitis // *Biomolecules.* — 2018. — Vol. 8, N 2. — P. 17. doi:10.3390/biom8020017.

10. Blakemore A.I., Meyre D., Delplanque J., et al. A rare variant in the visfatin gene (NAMPT/PBEF1) is associated with protection from obesity // *Obesity (Silver Spring)*. — 2009. — Vol. 17(8). — P. 1549–1553. doi:10.1038/oby.2009.75.
11. Böttcher Y., Teupser D., Enigk B., et al. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, N 7. — P. 2725–2731. doi: org/10.1210/jc.2006-0149.
12. Brentano F., Schorr O., Ospelt C., et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56 (9). — P. 2829–2839. doi:10.1002/art.22833.
13. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91 (1). — P. 64–68. doi: 10.1210/jc.2005-1653.
14. Cekmez F., Canpolat F. E., Cetinkaya M., et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis // *Eur. Cytokine Netw.* — 2011. — Vol. 22, N 2. — P. 113–117. doi: 10.1684/ecn.2011.0283.
15. Cireși A., Pizzolanti G., Leotta M. et al. Resistin, visfatin, leptin and omentin are differently related to hormonal and metabolic parameters in growth hormone-deficient children // *J. Endocrinol. Invest.* — 2016. — Vol. 39 (9). — P. 1023–1030. doi: 10.1007/s40618-016-0475-z.
16. Dahl T.B., Holm S., Aukrust P., Halvorsen B. Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology // *Annu. Rev. Nutr.* — 2012. — Vol. 32. — P. 229–243. doi: 10.1146/annurev-nutr-071811-150746.
17. Dogru T., Sonmez A., Tasci I., et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76, N 1. — P. 24–29. doi:10.1016/j.diabres.2006.07.031.
18. El Samahi M.H., Ismail N.A., Matter R.M., et al. Study of visfatin level in type 1 diabetic children and adolescents // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* — 2017. — Vol. 5, N 3. — P. 299–304. doi:10.3889/oamjms.2017.065.
19. Elkabany Z.A., Hamza R.T., Ismail E.A.R., et al. Serum visfatin level as a noninvasive marker for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents with obesity: relation to transient elastography with controlled attenuation parameter [published online ahead of print, 2019 Dec 9] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2019. — Vol. 10.1097/MEG.0000000000001608. doi:10.1097/MEG.0000000000001608.
20. Farhaly H.S., Metwalley K.A., Ahmed F.A. et al. Visfatin level in children and adolescents with autoimmune thyroiditis // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 8, N 8. — P. 119–125. doi:10.1177/2042018817731073.
21. Fasshauer M., Blüher M., Stumvoll M. et al. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2007. — Vol. 66 (3). — P. 434–439. doi:org/10.1111/j.1365-2265.2007.02751.x.
22. Friebe D., Löffler D., Schönberg M., et al. Impact of metabolic regulators on the expression of the obesity associated genes FTO and NAMPT in human preadipocytes and adipocytes // *PLoS One*. — 2011. — Vol. 6, N. 6. — e19526. doi:10.1371/journal.pone.0019526.
23. Giapros V., Vavva E., Siomou E. et al. Low-birth-weight, but not catch-up growth, correlates with insulin resistance and resistin level in SGA infants at 12 months // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* — 2017. — Vol. 30(15). — P. 1771–1776. doi:10.1080/14767058.2016.1224838.
24. Giers K., Niemczyk S., Szamotulska K., et al. Visceral adipose tissue is associated with insulin resistance in hemodialyzed patients // *Med. Sci Monit.* — 2015. — Vol. 21. — P. 557–562. doi:10.12659/MSM.892078.
25. Harrington T. A., Thomas E. L., Frost G. et al. Distribution of adipose tissue in the newborn // *Pediatr. Res.* — 2004. — Vol. 55(3). — P. 437–441. DOI: 10.1203/01.PDR.0000111202.29433.2D.
26. Himani K., Vani G., Mishra S., et al. Association of serum Interleukin-10, omentin-1 and visfatin concentration with metabolic risk factors in obese children // *Diabetes Metab. Syndr.* — 2019. — Vol. 13, N 3. — P. 2069–2074. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.052.
27. Jamurtas A.Z., Stavropoulos-Kalinoglou A., Koutsias S., et al. Adiponectin, resistin, and visfatin in childhood obesity and exercise // *Pediatr. Exerc. Sci.* — 2015. — Vol. 27, N 4. — P. 454–462. doi: 10.1123/pes.2014-0072.
28. Khorrami-Nezhad L., Mirzaei K., Maghbooli Z., Keshavarz S. Dietary fat intake associated with bone mineral density among Visfatin genotype in obese people // *British J. Nutrition.* — 2018. — Vol. 119. — P. 3–11. doi:10.1017/S000711451700304X.
29. Kim S.C., Park M.J., Joo B.S. et al. Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2012. — Vol. 38(4). — P. 665–673 doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01773.x.
30. Körner A., Böttcher Y., Enigk B., et al. Effects of genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) on obesity, glucose metabolism, and blood pressure in children // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56, N 6. — P. 772–777. doi:10.1016/j.metabol.2007.01.009.
31. Lee J.H., Chan J.L., Yiannakouris N. et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4848–4856. doi:10.1210/jc.2003-030519.
32. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., et al. The role of visfatin in pregnancy, complications and procreation // *J. Pediatr. Biochem.* — 2015. — Vol. 05(01). — P. 002–007. doi: 10.1055/s-0035-1554783.
33. Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J. P. et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy // *J. Perinat. Med.* — 2009. — Vol. 37 (3). — P. 206–217. doi:10.1515/JPM.2009.054.
34. Megia A., Vendrell J., Gutierrez C., et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition // *Eur. J. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 158, N. 2. — P. 173–178. doi: 10.1530/EJE-07-0671.
35. Mól N., Zasada M., Tomasik P. et al. Evaluation of irisin and visfatin levels in very low birth weight preterm newborns compared to full term newborns A prospective cohort study // *PLoS ONE*. — 2018. — Vol. 13(9). — e0204835. doi: org/10.1371/journal.pone.0204835.
36. Nurten E., Vogel M., Michael Kapellen T., et al. Omentin-1 and NAMPT serum concentrations are higher and CK-18 levels are lower in children and adolescents with type 1 diabetes when compared to healthy age, sex and BMI matched controls // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2018. — Vol. 31, N 9. — P. 959–969. doi:10.1515/jpem-2018-0353.
37. Ooi D.S.Q., Ong S.G., Heng C.K., et al. In-vitro function of upstream visfatin polymorphisms that are associated with adverse cardiometabolic parameters in obese children // *BMC Genomics*. — 2016. — Vol. 17. — P. 974. doi: org/10.1186/s12864-016-3315-9.
38. Ort T., Arjona A.A., MacDougall J.R., et al. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146. — P. 2200–2209. doi:10.1210/en.2004-1421.
39. Pabisek-Miernik J., Kościelniak-Merak B., Sporadyk M., Tomasik P.J. Ghrelin, visfatin and irisin in children with short bowel syndrome // *Folia Med. Cracov.* — 2019. — Vol. 59, N 3. — P. 5–14. doi:10.24425/fmc.2019.131131.
40. Pavlova T., Novak J., Bienertova-Vasku J. The role of visfatin (PBEF/Nampt) in pregnancy complications // *J. Reprod. Immunol.* — 2015. — Vol. 112. — P. 102–110. doi: 10.1016/j.jri.2015.09.004.
41. Prosperi M., Guiducci L., Peroni D.G., et al. Inflammatory biomarkers are correlated with some forms of regressive autism spectrum disorder // *Brain Sci.* — 2019. — Vol. 9, N. 12. — P. 366. doi:10.3390/brainsci9120366.
42. Romacho T., Sánchez-Ferrer C.F., Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact // *Mediators Inflamm.* — 2013. — Vol. 2013. — ID 946427. doi:10.1155/2013/946427.
43. Saboktakin L., Bilan N., Behbahan A.G., Poorebrahim S. Relationship between resistin levels and sepsis among children under 12 years of age: A Case Control Study // *Front. Pediatr.* — 2019. — Vol. 7. — P. 355. doi: 10.3389/fped.2019.00355.
44. Saggi-Rosa P., Oliveira C.S., Giuffrida F.M., Reis A.F. Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: a review of evidence // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2010. — Vol. 2. — P. 21. doi:10.1186/1758-5996-2-21.
45. Solinas G., Karin M. JNK1 and IKK beta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction // *FASEB J.* — 2010. — Vol. 24, N 8. — P. 2596–2611. doi:10.1096/fj.09-151340.
46. Sonoli S. S., Shivprasad S., Prasad C. V., et al. Visfatin — a review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — Vol. 15, N 1. — P. 9–14.
47. Stephens J.M., Vidal-Puig A.J. An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity // *Current Opinion in Lipidology*. — 2006. — Vol. 17, N 2. — P. 128–131 doi: 10.1097/01.mol.0000217893.77746.4b.
48. Takebayashi K., Suetsugu M., Wakabayashi S., et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. — 2007. — Vol. 56, N 4. — P. 451–458. doi:10.1016/j.metabol.2006.12.001.
49. Tilg H., Moschen A.R. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2008. — Vol. 114. — P. 275–288. doi:10.1042/CS20070196.
50. Tokunaga A., Miura A., Okauchi Y., et al. The -1535 promoter variant of the visfatin gene is associated with serum triglyceride and HDL-cholesterol levels in Japanese subjects // *Endocr. J.* — 2008. — Vol. 55, N 1. — P. 205–212. doi:10.1507/endocrj.k07e-039.
51. Wnuk A., Stangret A., Wątroba M., et al. Can adipokine visfatin be a

- novel marker of pregnancy-related disorders in women with obesity? // *Obesity Reviews*. — 2020. — Vol. 21. — e13022. doi: org/10.1111/obr.13022.
52. Yan J.J., Tang N.P., Tang J.J. et al. Genetic variant in visfatin gene promoter is associated with decreased risk of coronary artery disease in a Chinese population // *Clin. Chim. Acta*. — 2010. — Vol. 411 (1–2). — P. 26–30. doi:10.1016/j.cca.2009.09.033.
53. Yeung E.H., Sundaram R., Xie Y., Lawrence D.A. Newborn adipokines and early childhood growth // *Pediatr. Obes.* — 2018. — Vol. 13, N. 8. — P. 505–513. doi:10.1111/ijpo.12283.
54. Yin C., Hu W., Wang M. et al. The role of the adipocytokines visfatin and visfatin in vascular endothelial function and insulin resistance in obese children // *BMC Endocr. Disord.* — 2019. — Vol. 19. — P. 127. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0452-6>.
55. Zhang Y.Y., Gottardo L., Thompson R., et al. A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes // *Obesity (Silver Spring)*. — 2006. — Vol. 14 (12). — P. 2119–2126. doi:10.1038/oby.2006.247.
56. Zurita-Cruz J.N., Medina-Bravo P., Manuel-Apolinar L., et al. Resistin levels are not associated with obesity in central precocious puberty // *Peptides*. — 2018. — Vol. 109. — P. 9–13. doi: org/10.1016/j.peptides.2018.09.009.

Вісфатин і резистин: роль у нормі та при патології

В. А. Прілуцька¹, А. В. Сукало¹, А. В. Солнцева¹, Е. А. Аксенова², Т. А. Піскун¹

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ, Республіка Білорусь

² Інститут генетики і цитології НАН Білорусі, Мінськ, Республіка Білорусь

Жирова тканина є ендокринним органом, який секретує численні нейроендокринні та периферичні пептиди, відомі як адипокіни. Проведено аналіз основних наукових праць, опублікованих з 2002 р. Незважаючи на те, що роль адипокінів залишається спірною, переконливо доведено їх участь в обміні речовин, запаленні та функціонуванні ендокринної системи. Вісфатин є ендокринним, аутокринним і паракринним пептидом з багатьма функціями (посилення клітинної проліферації, біосинтез нікотинамід, гіпоглікемічний ефект тощо). Резистин – пептидний гормон, спочатку виявлений у мишей як чинник, який індукує резистентність до інсуліну. Наведено систематизовані дані щодо публікацій, присвячених вивченню ролі поліморфізму гена вісфатину. Висвітлено молекулярні та ендокринні механізми вісфатину та резистину, їх внесок у розвиток цукрового діабету, інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, серцево-судинних захворювань і атеросклерозу. На підставі аналізу літературних даних оцінено значення зазначених адипокінів як чинників формування перинатальних ускладнень при порушеннях вуглеводного обміну у вагітних. Установлено, що гіперглікемія, ожиріння, надмірна надбавка маси тіла під час гестації призводять до порушення синтезу та функції цитокінів, які аналізуються, в жировій тканині, лежать в основі розвитку макросомії плода. Показано, що вісфатин і резистин можна розглядати як біологічні маркери патологічних процесів, подальше вивчення яких дасть змогу розробити нові профілактичні стратегії та оптимізувати лікувальний процес.

Ключові слова: вісфатин; резистин; ожиріння; цукровий діабет; серцево-судинні захворювання; вагітність; новонароджені

Visfatin and resistin: role in health and disease

V. A. Prylutskaya¹, A. V. Sukalo¹, A. V. Solntsava¹, E. A. Aksyonova², T. A. Piskun¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Adipose tissue is an endocrine organ secreting numerous neuroendocrine and peripheral peptides known as adipokines. The analysis of the essential scientific papers published from 2002 to the present has been made. Despite the fact that the role of adipokines remains controversial, their participation in metabolism, inflammation and the functioning of the endocrine system has been convincingly proven. Visfatin is an endocrine, autocrine, and paracrine peptide with many functions, including enhancing cell proliferation, nicotinamide biosynthesis, and a hypoglycemic effect. Resistin is a peptide hormone originally found in mice as a factor that induces insulin resistance. The article provides systematic information about publications concerning the study of the role of visfatin gene polymorphism. The molecular and endocrine mechanisms of visfatin and resistin and their role in the development of diabetes mellitus, insulin resistance, endothelial dysfunction, cardiovascular disease and atherosclerosis are presented. The role of these adipokines in the formation of perinatal complications in cases of impaired carbohydrate metabolism in pregnant women was evaluated according the analysis of published data. The review also demonstrates that hyperglycemia, obesity, excessive weight gain during gestation lead to impaired synthesis and function of the analyzed cytokines in adipose tissue, and to the development of fetal macrosomia. It is shown that visfatin and resistin can be considered as biological markers of pathological processes, and the further study will create the prerequisites for developing new preventive strategies and optimizing the treatment process.

Key words: visfatin; resistin; obesity; diabetes; cardiovascular diseases; pregnancy; newborns.