

УДК 616.12-005.4:616-008.9:577.15/17

© М. И. Стилиди, 2012.

СЫВОРОТОЧНЫЕ УРОВНИ РЕЗИСТИНА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

М. И. Стилиди

Кафедра внутренней медицины №1 (зав. каф. - проф. Ушаков А.В.),
 ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г.Симферополь.

SERUM LEVELS OF RESISTIN AND HEART REMODELING IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN COMBINATION WITH DIFFERENT VARIANTS OF CARDIOVASCULAR DISEASE

M. I. Stilidi

SUMMARY

The paper studies the impact of changes of serum levels of specific adipose tissue hormone resistin, on the processes of cardiac remodeling in patients with metabolic syndrome in combination with various cardiovascular disorders. The relationship between serum resistin concentration and structural and functional state of the myocardium in patients with metabolic syndrome was revealed.

СИРОВАТКОВІ РІВНІ РЕЗИСТІНА І РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ПОЄДНАННІ З РІЗНИМИ ВАРІАНТАМИ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

M. I. Stilidi

РЕЗЮМЕ

Робота присвячена вивченню впливу змін сироваткових рівнів специфічного гормону жирової тканини резистіна, на процеси ремоделювання серця у хворих метаболічним синдромом в поєднанні з різною кардіоваскулярною патологією. Виявлено взаємозв'язки між концентрацією резистіна сироватки та структурно-функціональним станом міокарда у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Ключевые слова: резистин, метаболічний синдром, ремоделювання міокарда, адипокини.

В западных странах распространенность метаболического синдрома (МС) составляет 25-35 % населения. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет 42-43,5 %. В целом в США от него страдают примерно 47 млн. человек [1, 2].

Общее число взрослых, страдающих от МС, было оценено в 22 %, при этом уровень соматического неблагополучия среди людей в возрасте 20-29 лет составил 7 %, среди 60-летних – 44 %. Распространенность МС среди мужчин – 24 %, среди женщин – 23 % [8].

В популяции МС прогрессирует с возрастом и в наибольшей степени затрагивает старшие возрастные группы лиц трудоспособного возраста, причем после 50-60 лет «пальму первенства» прочно удерживает женский контингент. С увеличением числа больных МС, весьма остро стал вопрос о биологических особенностях жировой ткани, синтезирующей большое количество цитокинов и биоактивных медиаторов (адипокинов), которые способны оказывать эффект на некоторые звенья патогенеза диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из адипокинов является резистин – гормон, продуцируемый жировой тканью и тесно связанный с регуляцией чувствительности тканей к инсулину [18]. В частности, было продемонстрировано, что рекомбинантный резистин способен нару-

шать процесс выработки инсулина у лабораторных мышей [18], а его нейтрализация приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину у мышей с алиментарным ожирением [18]. При этом у мышей с сахарным диабетом как 1-го так и 2-го типа выявлена гиперэкспрессия резистина [4].

Существуют также исследования, результаты которых свидетельствуют и о влиянии резистина на состояние сердечно-сосудистой системы. Показано, что резистин способен индуцировать гипертрофию миокарда еще в неонатальном периоде [10], а в зрелых кардиомиоцитах вызывает нарушения сократимости [9].

Имеются данные о том, что повышение уровня резистина у лабораторных животных и людей может способствовать развитию гипертрофии миокарда, которая чаще всего ассоциирована с сахарным диабетом [16]. В ряде других исследований было установлено, что резистин усиливает процессы ишемического повреждения миокарда при остром коронарном синдроме [15], способствует прогрессированию сердечной недостаточности (СН) [16]. В дополнение к этому, были выявлены корреляции уровней резистина с выраженностью дисфункции эндотелия [6] и прогрессированием атеросклероза у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [19].

Таким образом, наличие у резистина способно-

сти оказывать непосредственное действие на сердечно-сосудистую систему является существенным аргументом в пользу целесообразности углублённого исследования роли рассматриваемого цитокина в патогенезе развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с ожирением и МС.

Цель работы: определить взаимосвязи уровней резистина крови с характером ремоделирования сердца у больных МС с различными вариантами кардиоваскулярной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное исследование было включено 150 больных МС. Пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составили 53 больных с артериальной гипертензией (АГ) без ИБС (18 мужчин и 35 женщин; средний возраст $48,43 \pm 0,84$ года), во вторую вошло 50 больных с ИБС, не имевших в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) (24 мужчины и 26 женщин; средний возраст $60,96 \pm 1,41$ года), в третью группу было включено 47 больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (34 мужчин и 13 женщин; средний возраст $59,30 \pm 1,18$ года).

Контрольная группа была представлена 22 лицами, не страдающими сердечно-сосудистой патологией и без признаков МС, и по возрастно-половому составу достоверно не отличалась от обследованных пациентов (10 мужчин и 12 женщин; средний возраст $51,96 \pm 1,32$ года).

Клинические диагнозы ИБС, ПИКС, АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями украинского и европейского кардиологических обществ [7, 11].

Наличие МС определялось на основании критериев, рекомендованных международной диабетологической федерацией в 2006 году [3]:

- Наличие абдоминального ожирения, определенного по окружности талии в см.:

≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин.

Плюс наличие каких-либо 2-х факторов из 4-х перечисленных:

1) Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл).

2) Сниженный уровень липопротеидов высокой плотности: $< 1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) у женщин.

3) АГ (уровень систолического АД ≥ 130 мм.рт.ст., или уровень диастолического АД ≥ 85 мм.рт.ст.).

4) Повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный сахарный диабет (СД) 2-го типа.

В группе больных страдающих АГ, пациенты с АГ 1-й степени отсутствовали, АГ 2-й степени была обнаружена - у 29 (55 %) пациентов, АГ 3-й степени - у 24 (45 %) пациентов. Сердечная недостаточность (СН) I стадии имела место у 26 (49 %), II стадии - 18 (34 %), III стадии - 7 (13 %) и IV стадии - 2 (4 %) пациентов. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил $35,64 \pm 0,86$ кг/м². На основании анализа ИМТ, ди-

агноз ожирения 1-й степени был поставлен 26 (49 %) больным, 2-й степени 9 (17 %) больным и ожирения 3-й степени 13 (25 %) больным, избыточная масса тела имела место у 5 пациентов (9%). Средняя окружность талии в данной группе составила: у мужчин $97,29 \pm 1,24$ см., у женщин $85,43 \pm 0,34$ см.

В группе больных страдающих ИБС, преобладала АГ 2-й степени - 14 (28 %) пациентов. АГ 1-й степени имела место у 4 (13 %) пациента, АГ 3-й степени у 6 (12 %) пациентов. У 26 (52 %) больных данной группы артериальное давление было в пределах нормы. При анализе наличия и выраженности СН выявлено следующее: СН I стадии имела место у 16 (32 %), II стадии у 16 (32 %), III стадии у 10 (20 %) пациентов, IV стадии у 8-ми пациентов (16 %). У 8 (16 %) из числа обследованных имел место СД 2-го типа. Средний ИМТ составил $33,52 \pm 0,53$ кг/м². По ИМТ, диагноз ожирения 1-й степени был поставлен 28 (56 %) больным, 2-й степени 16 (32%) больным и ожирения 3-й степени 2 (4 %) больным. Избыточная масса тела имела место у 4-х пациентов (8 %). Средняя окружность талии составила $102,54 \pm 1,49$ см мужчин и $100,32 \pm 1,08$ см у женщин.

В группе больных перенесших ИМ, АГ 1-й степени диагностирована у 2 (4 %) пациента; АГ 2-й степени у 15 (32 %); АГ 3-й степени у 2 (4 %) пациентов. Нормальный уровень артериального давления отмечался у 28 пациентов (60 %). СН I стадии имела место у 10 (21 %), II стадии у 20 (43 %), III стадии у 13 (28 %) пациентов, IV стадии - у 4-х пациентов (8 %). У 6 (13 %) больных данной группы имел место СД 2-го типа. Средний ИМТ составил $31,72 \pm 0,74$ кг/м². Ожирение 1-й степени диагностировано у 18 (38 %) больных, 2-й степени у 10 (21 %) и 3-й степени у 2 (4 %) пациентов. Средняя окружность талии у мужчин для данной группы составила $112,39 \pm 1,28$ см, у женщин - $105,88 \pm 0,95$ см.

Всем больным было проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование. Для изучения морфометрического и функционального состояния сердца применялся эхокардиографический метод. Исследование осуществлялось с помощью аппарата Philips EnVisor HDI 5000 (Нидерланды). При этом определяли следующие показатели: диаметр аорты (АО), диаметр левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), диаметр правого желудочка в диастолу (ПЖ), фракцию выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле рекомендованной американским эхокардиографическим сообществом: $ММЛЖ = 0,8 \times \{1,04[(КДР ЛЖ + ЗСЛЖ + МЖП)^3 - (КДР ЛЖ)^3]\} + 0,6$ [5]. Индекс массы миокарда (ИММ) вычисляли как отношение

ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ) по формуле: $ППТ = ((\text{рост} \times \text{масса тела})/3600) \times 1/2$. Относительную толщину задней стенки левого желудочка (ОТС) вычисляли по формуле: $ОТС = (\text{МЖП} + \text{ТЗСЛЖ})/\text{КДРЛЖ}$. Тип гипертрофии миокарда определялся на основании вычисления ОТС и ИММ.

Определение сывороточной концентрации резистина проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Human Resistin ELISA; Cat. No.: RD191016100; Lot No.: RD 1745 фирмы Biovendor (Чехия). Кровь для исследования брали из периферической вены натощак в период с 8.00 до 9.00.

От всех обследованных лиц получено согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного пакета

STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между соответствующими показателями оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney test). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Силу связи между двумя переменными устанавливали при помощи линейных корреляций Спирмена. Корреляция считалась достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний уровень резистина у больных в группе АГ составил $4,03 \pm 0,20$ нг/мл. В группе больных ИБС $5,14 \pm 0,36$ нг/мл. В группе ПИКС $4,67 \pm 0,40$ нг/мл. Каждая из вышеуказанных групп была разделена на 3 терции в зависимости от наличия у больных низкого, среднего и высокого уровней резистина крови (табл. 1).

Таблица 1

Средние уровни резистина в группах (нг/мл)

АГ			ИБС			ПИКС		
4,03±0,20			5,14±0,36			4,67±0,40		
Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий	Низкий	Средний	Высокий
2,39±0,25	4,08±0,13	5,99±0,06	2,52±0,21	4,63±0,11	8,26±0,67	2,02±0,24	4,20±0,24	9,05±0,51

Рассматривая процессы ремоделирования миокарда ЛЖ необходимо упомянуть о влиянии резистина на структурно-функциональное состояние сердца у больных с МС с наличием различной кардиоваскулярной патологии. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что в группе больных АГ, в подгруппе с низким уровнем резистина сыворотки с уменьшением концентрации резистина достоверно возрастает ММЛЖ ($r = -0,85$; $p = 0,00006$) и ИММ ЛЖ ($r = -0,60$; $p = 0,019$), что не подтверждает литературные данные о влиянии низких концентраций резистина сыворотки на снижение процессов гипертрофии миокарда ЛЖ. Аналогичная тенденция наблюдалась при рассмотрении увеличения толщины ЗСЛЖ ($r = -0,72$; $p = 0,003$) и КДР ЛЖ ($r = -0,65$; $p = 0,009$). При рассмотрении функционального состояния миокарда в данной группе была установлена положительная корреляционная зависимость между уровнем резистина и ФВ ЛЖ ($r = 0,91$; $p = 0,000003$). Таким образом, повышение уровня резистина, приводящее к ремоделированию миокарда ЛЖ у лабораторных животных, скорее всего не оказывает столь выраженного влияния на ФВ ЛЖ у больных АГ и МС. Это может быть связано с тем, что патофизиологическая роль резистина у человека изучена недостаточно. Человеческий резистин по своему аминокислотному

составу идентичен резистину, полученному из тканей грызунов, только на 59 % , что может обуславливать существующие различия [17].

У больных в группе АГ со средними уровнями резистина наблюдалась противоположная тенденция. Здесь ММЛЖ уменьшается при снижении концентрации резистина ($r = 0,398$; $p = 0,0047$). Такая же зависимость прослеживается с КСР ЛЖ ($r = 0,53$; $p = 0,005$). Функциональное состояние миокарда ЛЖ улучшается при снижении уровня резистина, о чем свидетельствует положительная корреляция уровня резистина с ФВ ЛЖ в данной подгруппе ($r = -0,41$; $p = 0,038$).

Вышеуказанные данные могут указывать на влияние уровня адипокина на прогрессирование СН и соответственно на ФВ ЛЖ. Таким образом, уже на этапе наличия только АГ без СН и другой кардиоваскулярной патологии у больных МС возможно формирование гиперрезистинемии, которая выступает в качестве предиктора ремоделирования миокарда ЛЖ. В подгруппе больных с АГ и высоким уровнем резистина были выявлены достоверные корреляции между уровнем адипокина и процессами изменения геометрии ЛЖ. Указанные изменения касались преимущественно КДР ЛЖ ($r = -0,63$; $p = 0,028$), КСРЛЖ ($r = -0,75$; $p = 0,005$). Между концентрацией резистина и ФВ ЛЖ наблюдалась прямо пропорциональная зависимость.

Литературные данные свидетельствуют о том, что уровень резистина секретируемого преимущественно жировой тканью, существенно повышается при МС и имеет как аутокринный так и паракринный эффект на миокард. Усиленная экспрессия резистина при МС обуславливает патофизиологические процессы, происходящие в сердце, такие как образование у первичных кардиомиоцитов гипертрофического фенотипа [14].

При анализе группы ИБС, были получены данные, указывающие на то, что повышение уровня резистина у больных ИБС ведет к увеличению толщины ЗСЛЖ. Эта тенденция наиболее характерна для больных из подгруппы со средними уровнями резистина ($r=0,42$; $p=0,0428$). Для таких параметров как ММЛЖ, КДР и КСР ЛЖ, достоверные корреляции с уровнем резистина при ИБС выявлены не были. Однако следует отметить, что у больных МС с ИБС и высоким уровнем резистина наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ ($r=-0,60$; $p=0,0249$).

По данным литературы гиперрезистинемия играет немаловажную роль в патогенезе развития атеросклероза коронарных артерий [12]. Также было выяснено, что уровни циркулирующего резистина независимо ассоциированы с кальцификацией коронарных артерий. Пациенты с впервые диагностированной ИБС имеют более высокие уровни сывороточного резистина по сравнению со здоровыми лицами [19]. У пациентов с прогрессирующей стенокардией и инфарктом миокарда повышение уровня резистина может рассматриваться как диагностический маркер повреждения миокарда [13].

По данным настоящего исследования у лиц с МС с ПИКС не наблюдалось выраженного влияния низких концентраций резистина на морфофункциональное состояние сердца. ММЛЖ у больных перенесших инфаркт миокарда достоверно увеличивается при снижении уровня резистина сыворотки ($r=-0,89$; $p=0,0005$). Такая же тенденция сохраняется и для ЗСЛЖ ($r=-0,68$; $p=0,0297$). У больных с ПИКС в подгруппе с низким содержанием резистина положительная корреляция между уровнем гормона и морфометрическими параметрами сердца была установлена только для КСР ЛЖ ($r=0,84$; $p=0,0006$). Связи концентрации резистина с ФВ ЛЖ у больных с ПИКС обнаружено не было.

Таким образом, взаимосвязи уровней резистина с показателями, характеризующими ремоделирование миокарда, у больных МС наиболее выражено у лиц с АГ. Для пациентов с ИБС характерно уменьшение гипертрофии ЗСЛЖ при снижении уровня резистина. И, наконец, у больных МС с ПИКС, влияние резистина на ремоделирование миокарда было минимальным.

В рамках исследования был проведен анализ зависимости между уровнем резистина и степенью снижения ФВ ЛЖ у пациентов с МС, страдающих различной кардиоваскулярной патологией (рис. 1).

В группе больных АГ средняя ФВ ЛЖ снижается с $61,27 \pm 1,33$ до $55,58 \pm 3,15$ % при увеличении концентрации резистина. В группе ИБС показатели ФВ ЛЖ изначально ниже, чем при АГ, при этом здесь также наблюдается ухудшение систолической функции ЛЖ в виде достоверного снижения средней ФВ ЛЖ с $61,27 \pm 1,33$ до $57 \pm 0,89$ % ($p=0,018$).

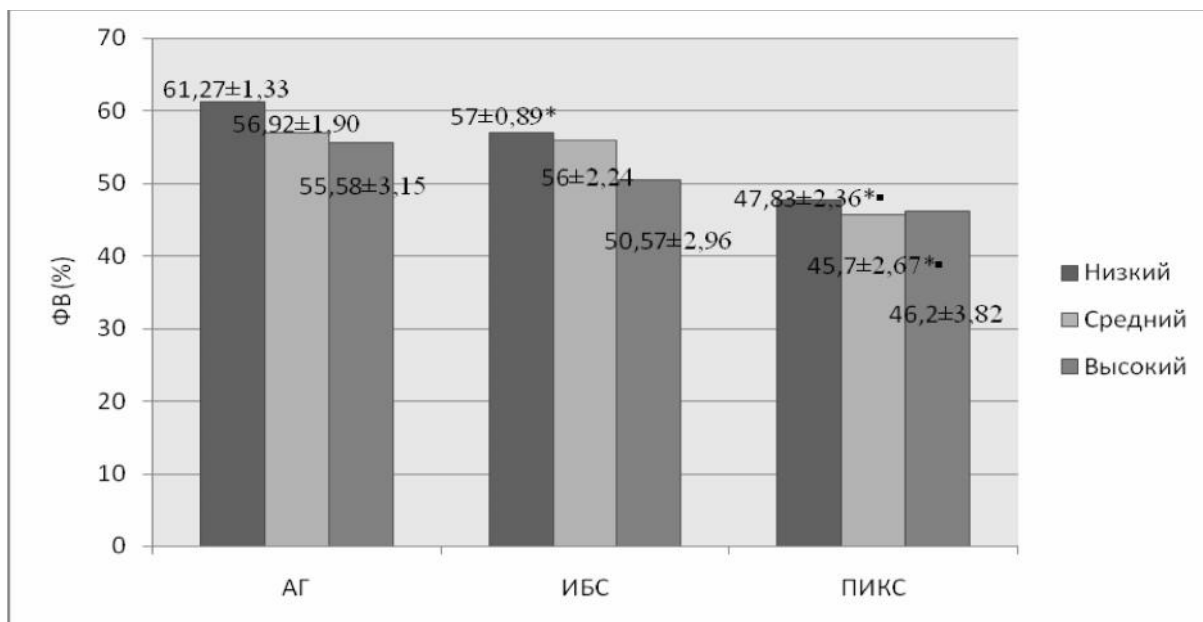


Рис.1. Средние уровни резистина сыворотки крови и ФВ ЛЖ у больных МС с различной сердечно-сосудистой патологией.

Примечание: *- данные достоверны с группой АГ ($p < 0,05$);

■ данные достоверны с группой ИБС ($p < 0,05$).

В группе ИБС разница между средними значениями ФВ ЛЖ у больных МС с высокой и низкой концентрациями резистина сыворотки составила 7%, что превышает показатели группы АГ, где изменения носят более плавный характер.

У пациентов с МС, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается систолическая дисфункция ЛЖ, однако колебания значений ФВ ЛЖ составляют около 2%. Однако и здесь сохраняется тенденция к усилению систолической дисфункции ЛЖ одновременно с ростом концентрации резистина. У больных с ПИКС

в подгруппе с низкими уровнями резистина наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ относительно группы АГ ($p=0,00045$) и ИБС ($p=0,011$). Такая же тенденция прослеживается и в подгруппе со средними уровнями резистина, где ФВ ЛЖ по сравнению с больными АГ снижается с $56,92\pm 1,90\%$ до $45,7\pm 2,67\%$ ($p=0,00059$), а относительно больных ИБС с $56\pm 2,24\%$ до $45,7\pm 2,67\%$ ($p=0,0013$). Таким образом, резистин, возможно, является одним из факторов способствующих ухудшению функциональной способности миокарда ЛЖ у больных ПИКС в условиях МС.

Таблица 3

Структурные параметры ЛЖ у больных МС с различной сердечно-сосудистой патологией (см)

Группа	Уровни резистина	иММЛЖ (г/м ²)	ОТС	КДР ЛЖ	КСРЛЖ	ЗСЛЖ	МЖП
АГ	низкий	151,40±9,19 [°]	0,56±0,05	5,19±0,20	3,63±0,18	1,38±0,14	1,39±0,06
	средний	132,38±6,06	0,53±0,02 [*]	5,17±0,16	3,62±0,13 [°]	1,26±0,02 [°]	1,40±0,03 [°]
	высокий	127,42±11,33	0,47±0,02	5,27±0,22	3,73±0,25	1,14±0,02	1,33±0,06
ИБС	низкий	123,83±6,11 [*]	0,52±0,02	5,02±0,12	3,53±0,09	1,19±0,02	1,39±0,07
	средний	133,17±6,10	0,47±0,01 [*]	5,26±0,11	3,71±0,15	1,20±0,03	1,28±0,03 [*]
	высокий	115,86±5,50	0,49±0,03	5,10±0,21	3,71±0,17	1,14±0,04	1,26±0,04
ПИКС	низкий	123,33±12,67 [*]	0,47±0,03	5,25±0,14	3,90±0,11	1,18±0,04	1,26±0,11
	средний	130,32±6,62	0,42±0,02 [*]	5,57±0,19	4,26±0,23 [*]	1,10±0,04 [*]	1,19±0,05
	высокий	134,60±14,14	0,44±0,04	5,41±0,30	4,16±0,32	1,12±0,04	1,19±0,07

Примечание: * – данные достоверны с группой АГ ($p<0,05$)

■ – данные достоверны с группой ИБС ($p<0,05$)

° – данные достоверны с группой ПИКС ($p<0,05$)

Рассматривая показатели ремоделирования миокарда при МС в зависимости от уровней резистина, необходимо упомянуть о различиях данных показателей между группами АГ, ИБС и ПИКС (табл. 3). иММЛЖ в группе с АГ в подгруппе с низким уровнем резистина достоверно превышает таковой в группах ИБС и ПИКС. Та же тенденция наблюдается и в изменениях ОТС. КСРЛЖ в группе ПИКС, в подгруппе со средним уровнем резистина составляет $4,26\pm 0,23$ см против $3,62\pm 0,13$ см в группе АГ ($p<0,05$), что указывает на усиление процессов ремоделирования миокарда при повышении концентрации резистина. Толщина ЗСЛЖ и МЖП достоверно уменьшаются от группы АГ к группе ПИКС ($p<0,05$), что может быть связано с преобладанием в группе с ПИКС лиц с эксцентрической гипертрофией миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее сильные взаимосвязи концентрации резистина крови с параметрами ремоделирования миокарда левого желудочка имеют место у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией без другой сердечно-сосудистой патологии.

2. У пациентов с метаболическим синдромом, страдающих ишемической болезнью сердца, снижение сывороточного уровня резистина ассоциирует-

ся с уменьшением выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка.

3. У больных метаболическим синдромом с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, как с наличием, так и без постинфарктного кардиосклероза, повышение уровня резистина крови ассоциируется со снижением систолической функции левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

- Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска // Ортомолекулярная медицина. – 2003. – № 4. – С.6-9.
- Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний // Международный медицинский журнал. – 2001. – №7(3). – С.6–10.
- Alberti K.G. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabet Med. – 2006. – Vol. 23(5). – P. 469-480.
- Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91(1). – P. 64–68.

5. DeSimone G. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy / G. DeSimone, F. Pasanisi, F. Contaldo // *Hypertension*. - 2001. - Vol. 38. - P. 13–18.
6. Endothelial dysfunction in vivo is related to monocyte resistin mRNA expression / G. Lupattelli, S. Marchesi, T. Ronti et al. // *J Clin Pharm Ther*. - 2007. - Vol. 32. - P. 373–379.
7. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus / S. Genuth, K.G. Alberti, P. Bennett et al. // *Diabetes Care*. - 2003. - Vol. 26. - P. 3160–3167.
8. Ford A. Metabolic syndrome. // *Всемирные новости*. - 2002. - Vol. 6. - P. 14–29.
9. Lazar M.A. Resistin and Obesity associated metabolic diseases // *Horm Metab Res*. - 2007. - Vol. 39. - P. 710–716.
10. Molkentin J.D. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy / J.D. Molkentin, I.G. Dorn // *Annu Rev Physiol*. - 2001. - Vol. 63. - P. 391–426.
11. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction / J.S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2000. - Vol. 36. - P. 959–969.
12. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / M.P. Reilly, M. Lehrke, M.L. Wolfe et al. // *Circulation*. - 2005. - Vol. 111(7). - P. 932–939.
13. Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study / E. Lubos, C. Messow, R. Schnabel et al. // *Atherosclerosis*. - 2007. - Vol. 193(1). - P. 121–128.
14. Role of Resistin in Cardiac Contractility and Hypertrophy // M. Kim, J. Oh, S. Sakata et al. // *J Mol Cell Cardiol*. - 2008. - Vol. 45(2). - P. 270–280.
15. Rothwell S.E. Resistin worsens cardiac ischaemia-reperfusion injury / S.E. Rothwell, A.M. Richards, C.J. Pemberton // *Biochem Biophys Res Commun*. - 2006. - Vol. 13. - P. 400–407.
16. Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure: a novel link between metabolic signals and heart failure / Y. Takeishi, T. Niizeki, T. Arimoto et al. // *Circ J*. - 2007. - Vol. 71. - P. 460–464.
17. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications / S. Ghosh, A.K. Singh, B. Aruna et al. // *Gene*. - 2003. - Vol. 13. - P. 27–34.
18. The hormone resistin links obesity to diabetes / C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat et al. // *Nature*. - 2001. Vol. 409(6818). - P. 307–312.
19. The potential role of resistin in atherogenesis / M.S. Burnett, C.W. Lee, T.D. Kinnaird et al. // *Atherosclerosis*. - 2005. - Vol. 182(2). - P. 241–248.