

РОЛЬ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ Й АДИПОКІНОВОЇ СИСТЕМИ В РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Котелюх М. Ю.

ВСТУП

Відомо, що ішемічна хвороба серця є однією з поширених серцево-судинних хвороб¹. Вона займає перше місце серед причин інвалідності та летальності населення у країнах Європи та в Україні². Цукровий діабет (далі – ЦД) 2 типу є істотним чинником, який зумовлює несприятливий перебіг гострого інфаркту міокарда (далі – ГІМ)³. Поширеність ЦД у Європейському регіоні зростає з кожним роком⁴. Збільшення кількості випадків цього захворювання тісно пов'язане зі збільшенням кількості людей із надмірною вагою та ожирінням⁵.

Вчені вважають, що ЦД 2 типу є хронічним системним запальним процесом⁶. У жировій тканині синтезуються багато адипокінів і пептидів, які беруть участь у метаболізмі глюкози і ліпідів, формуванні інсулінорезистентності (далі – ІР) та процесів запальних реакцій⁷. Нині залишаються не досить вивченими адропін, ірисин, Fatty acid binding

¹Архів державної статистики України, 2020. URL: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/ds/krops/krops_u/arh_krops2020_u.html (дата звернення: 20.10.2020).

²Манойленко Т.С. та ін. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня : посіб. НАМН України ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска». Київ, 2019. С. 95–124.

³Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році // Державна служба статистики України / Статистичний бюл. URL: www.ukrstat.gov.ua (дата звернення: 21.10.2020).

⁴Сахарный диабет // Информационный бюл. 8 июня 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата звернення: 21.10.2020).

⁵IDF Diabetes atlas Ninth edition, 2019. P. 1–14. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf (дата звернення: 20.10.2020).

⁶Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. Сахарный диабет. 2014. № 4. С. 5–15.

⁷Akcilar R. et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. Iranian journal of basic medical sciences. 2016. Vol. 19(3). P. 245–251.

protein 4 (далі – FABP 4) та C1q/TNF-Related Protein (далі – CTRP 3) у розвитку ГІМ із наявним та відсутнім ЦД 2 типу⁸.

Автори з'ясували, що CTRP 3 є потужним протизапальним адипокіном, який інгібує прозапальні шляхи, чинить протизапальну, антиапоптогенну та кардіопротекторну дію під час розвитку ІХС⁹. Вчені визначили, що FABP 4 є адипокіном, який бере участь у посиленні секреції інсуліну¹⁰. Адропін та ірисин впливають на гомеостаз глюкози і ліпідів, вони відіграють важливу роль у розвитку ІР, дисліпідемії, пов'язаних із ЦД 2 типу¹¹. Нині розглядається питання участі адропіну, ірисину, FABP 4, CTRP 3 у патогенезі ГІМ, що може впливати на несприятливий перебіг цього захворювання.

У дослідженні визначено зв'язок між концентраціями у плазмі адропіну та показниками атерогенної гіперхолестеринемії¹². Взаємодія між концентрацією адропіну та рівнями ліпопротеїдів низької щільності (далі – ЛПНЩ) виявилася найбільш виразною в осіб із ожирінням. Учені визначили, що рівень адропіну в сироватці крові зменшується у пацієнтів із ЦД 2 типу¹³. Відомо, що ген, який кодує ірисин, присутній у білій жировій тканині. Він здатний посилювати термогенез через низку аутокринних механізмів. У пацієнтів із ожирінням та ЦД 2 типу виявлено низьку експресію гену ірисину¹⁴.

⁸ Gouveia MC. et al. Association between irisin and major chronic diseases: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20. P. 4072–4077.

⁹ Hofmann C. et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. Vol. 17(12). P. 2462–2471.

¹⁰ Iso T. et al. Capillary endothelial fatty acid binding proteins 4 and 5 play a critical role in fatty acid uptake in heart and skeletal muscle. *Arterioscler thromb vasc biol*. 2013. P. 2549–2557. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301588 (дата звернення: 23.10.2020).

¹¹ Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014. Vol. 56. P. 94–110. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.03.021. Epub 2014, Apr. 8 (дата звернення: 21.10.2020).

¹² Ghoshal S., Stevens J.R., Billon C. Adropin. An endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Molecular metabolism*. 2018. Vol. 8. P. 51–64. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.002> (дата звернення: 20.10.2020).

¹³ Zang H. et al. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocrine journal*. 2018. Vol. 65(7). P. 685–691.

¹⁴ Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. *Сахарный диабет*. 2014. № 4. С. 5–15.

У дослідженні визначено, що FABP 4 є адипокіном, який виділяється із адипоцитів при гіпоксії¹⁵. Виявлено, що інсулін пригнічує вивільнення FABP 4 із адипоцитів, що свідчить про те, що FABP 4 та інсулін утворюють ендокринну петлю, яка координує взаємодію β-клітин та ожиріння¹⁶.

Автори дослідили, що CTRP 3 є адипокіном, який бере участь у розвитку ІХС¹⁷. CTRP 3 інгібує толл-подібні рецептори (далі – TLR) і сигнальні шляхи ядерного фактору «каппа-бі» (далі – NF-κB)¹⁸. Він зменшує секрецію запальних адипоцитокінів, послаблює IP та хронічні системні протизапальні реакції, пов'язані з ожирінням¹⁹. CTRP 3 може впливати на місцеву чутливість до інсуліну в жировій тканині. Він підвищує чутливість до інсуліну та поліпшує метаболізм гліколіпідів²⁰. CTRP 3 може знижувати рівень глюкози та зменшувати її вихід у резистентних до інсуліну суб'єктів шляхом активації сигнального шляху Akt у печінці та пригнічення печінкової експресії глюко-неогенного гену та ферментів²¹. Тому подальше дослідження показників енергетичного гомеостазу та адипокінів може виявити нові діагностичні аспекти лікування ЦД 2 типу, асоційованого із серцево-судинними захворюваннями (далі – ССЗ).

¹⁵ Lindsay E. Wu et al. Identification of fatty acid binding protein 4 as an adipokine that regulates insulin secretion during obesity. *Molecular metabolism*. 2014. Vol. 3. P. 465–473.

¹⁶ Furuhashi F., Saitoh S., Shimamoto K., Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): Pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical medicine insights: cardiology*. 2014. Vol. 8(3). P. 23–33.

¹⁷ Fadaei R. et al. Association of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) and CTRP 13 serum levels with coronary artery disease in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2016 Vol. 11(12). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199067/> (дата звернення: 20.10.2020).

¹⁸ Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007. Vol. 131. P. 242–256.

¹⁹ Hofmann C. et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. Vol. 17(12). P. 2462–2471.

²⁰ Schmid A. et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammation and adipose tissue Erk-1/-2 phosphorylation in mice in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. Vol. 452(1). P. 8–13.

²¹ Petersen PS. et al. Immunomodulatory roles of CTRP3 in endotoxemia and metabolic stress. *Phys Rep*. 2016. Vol. 4(5). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823594/> (дата звернення: 20.10.2020).

1. Роль адропіну й ірисину у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу

Для дослідження було обстежено 91 хворого на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2 типу, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» та в першому кардіологічному відділенні Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1 філії «Центру охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця».

Адропін та ірисин визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Human Adropin” та “Human Fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5)” (Elabscience, США) згідно із зазначеною інструкцією для проведення аналізу. Вміст інсуліну визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Human insulin” (Monobind Inc, Lake Forest, USA). Рівень глюкози досліджували глюкооксидантним методом у капілярній крові натщесерце.

Оцінка інсулінорезистентності проводилася шляхом розрахунку індексу НОМА. Математична комп'ютерна обробка результатів дослідження проведена шляхом використання програмного пакету “IBM SPSS Statistics 27,0” (IBM Inc., США, ліцензія № L-CZAA-BKKMKE). Обчислювалися середнє значення (далі – M), стандартне відхилення, вірогідність і рівень значущості (далі – p). Для усіх груп хворих показники не мають нормального розподілу за критерієм Шапіро-Вілкса. Незалежні порівняння проводилися за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважалися достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. Для оцінки зв'язків між параметрами застосовували метод кореляційного аналізу із розрахунками коефіцієнтів кореляції Спірмена (при розподілі, який відрізняється від нормального).

Адропін та ірисин – це два пептиди, які беруть участь у регулюванні енергетичного обміну²². Основна функція адропіну включає регулювання вуглеводного, ліпідного та білкового метаболізму шляхом послаблення глюкозо-опосередкованого вивільнення інсуліну²³. Адропін кодується геном, пов'язаним із енергетичним гомеостазом

²² Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin Peptides. 2014. Vol. 56. P. 94–110. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.03.021. Epub 2014, Apr 8 (дата звернення: 21.10.2020).

²³ Mierzwicka A., Bolanowski M. New peptides players in metabolic disorders. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2016. Vol. 70(0) P. 881–886. DOI: 10.5604/17322693.1216271 (дата звернення: 21.10.2020).

(далі – Enho)²⁴. Він експресується у печінці, мозку, коронарних артеріях, серці та ендотеліальних клітинах, в інших органах²⁵. Визначено зв'язок між концентраціями у плазмі адропіну та показниками атерогенної гіперхолестеринемії²⁶. Необхідно зазначити, що рівень адропіну був значно знижений у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу із надмірною вагою або ожирінням²⁷. Адропін є новим регулятором ендотеліальної функції²⁸.

На експериментальній моделі визначено, що Signal transducer and activator of transcription 3 (далі – STAT3) – сигнальний білок і активатор транскрипції із сімейства білків STAT, який у людини кодується геном STAT3²⁹. STAT3 є одним із білків-посередників, які забезпечують відповідь клітини на сигнали, що надходять через рецептори інтерлейкінів (далі – ІЛ) і факторів росту. STAT3 бере участь у генетичній регуляції адропіну, підвищуючи його рівень та сприяючи експресії Enho у печінці при ЦД.

У дослідженні виявлено, що дефіцит адропіну асоціюється зі зменшенням регуляторних Т-лімфоцитів і призводить до розвитку аутоімунних захворювань³⁰. PPAR- γ експресується у жирових тканинах і відіграє незамінну роль у диференціації адипоцитів, бере участь у метаболізмі жирних кислот³¹. Крім того, активація PPAR- γ має

²⁴ Banerjee S. et al. Hepatocyte expression of the micropeptide adropin regulates the liver fasting response and is enhanced by caloric restriction. *J Biol Chem.* 2020. Vol. 295(40). P. 13753–13768. DOI: 10.1074/jbc.RA120.014381 (дата звернення: 21.10.2020).

²⁵ Jaszczwili M. et al. Adropin as a fat-burning hormone with multiple functions-review of a decade of research molecules. 2020. Vol. 25(3). P. 549. DOI: 10.3390/molecules25030549 (дата звернення: 22.10.2020).

²⁶ Kumar KG. et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008. Vol. 8. P. 168–481. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.011 (дата звернення: 22.10.2020).

²⁷ Thapa D. et al. Adropin reduces blood glucose levels in mice by limiting hepatic glucose production. *Physiol Rep.* 2019. Vol. 7(8). DOI: 10.14814/phy2.14043 (дата звернення: 22.10.2020).

²⁸ Lovren F. et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010. Vol. 122 (Suppl. 1). P. 185–192. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782 (дата звернення: 22.10.2020).

²⁹ Kuo FY. et al. Promotion of adropin expression by hyperglycemia is associated with STAT3 activation in diabetic rats diabetes. *Metab syndr obes.* 2020. Vol. 13. P. 2269–2277. DOI: 10.2147/DMSO.S243755 (дата звернення: 22.10.2020).

³⁰ Chen S. et al. Adropin efficiency worsens HFD-induced metabolic defects. *Cell Death & Disease.* 2017. Vol. 8(8). DOI: 10.1038/cddis.2017.362 (дата звернення: 22.10.2020).

³¹ Bourlier V. et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation.* 2008. Vol. 117(6). P. 806–815.

наслідки для експресії та секреції численних факторів, включаючи зменшення експресії та секреції адипокінів, прозапальних цитокінів (наприклад, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини – α (далі – ФНП- α) та хемотаксичний білок-1 моноцитів (далі – MCP-1)³². MCP-1 та ФНП- α можуть індукувати інфільтрацію та запалення макрофагів. Отже, активація PPAR- γ може зменшити інфільтрацію макрофагів і запалення жирових тканин³³.

У дослідженні визначено, що адропін регулює протизапальні або прозапальні фенотипи макрофагів, підвищуючи експресію PPAR- γ ³⁴. PPAR- γ може бути важливим для протизапальної дії адропіну³⁵. Дослідження показали, що адропін може суттєво зменшити експресію ФНП- α , ІЛ-6 та індукцйбельної NOS (далі – iNOS) на рівні мРНК у тканинах підшлункової залози щурів-діабетиків³⁶. Зазначені вище результати дослідження визначили, що рівень експресії адропіну може бути знижений при різних запальних метаболічних захворюваннях³⁷. У дослідженні в пацієнтів із ЦД 2 типу та із дисфункцією ендотелію був нижчий рівень адропіну, що дозволяє припустити захисну роль адропіну у функції ендотелію³⁸. У пацієнтів із ЦД був нижчий рівень адропіну. У дослідженні виявлено, що у хворих на ГІМ без елевації ST був низький рівень адропіну, який може бути використаний як альтернативний показник оцінки тяжкості ІХС³⁹.

³² Sharma A.M., Staels B. Review: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007. Vol. 92(2). P. 386–395.

³³ Cipolletta D. et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue. Treg cells Nature. 2012. Vol. 486(7404). P. 549–553.

³⁴ Sato K. et al. Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation. International journal of molecular sciences. 2018. Vol. 19(5). P. 1293.

³⁵ Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. The journal of pathology. 2008. Vol. 214(2). P. 149–160.

³⁶ Hu W., Chen L. Association of serum adropin concentrations with diabetic nephropathy. Mediators of inflammation. 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6038261> (дата звернення: 22.10.2020).

³⁷ Kuloglu T., Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. Biotechnic & Histochemistry. 2014. Vol. 89(2). P. 104–110.

³⁸ Topuz M. et al. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. J investing. med. 2013. Vol. 61. P. 1161–1164.

³⁹ Efe TH. et al. Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina. Korean Circ J. 2017. Vol. 47. P. 44–49.

Експресія ірисину індукується коактиватором гамма – рецептором, активованим проліфератором пероксисом-1 α (далі – PGC-1 α), пов'язаним із енергетичним метаболізмом⁴⁰. PGC-1 α бере участь в експресії термогеніну (далі – UCP-1) та у механізмі термогенезу в коричневому жирі за допомогою PPAR- γ ⁴¹. Він контролює біогенез мітохондрій та окисного метаболізму у багатьох типах клітин. PGC-1 α індукується у м'язах за допомогою фізичних вправ⁴². Фізичні вправи супроводжуються підвищеною експресією PGC-1 α у м'язах, а при ЦД 2 типу або малорухливому способі життя вони пов'язані зі зниженою експресією. Підвищення м'язової експресії PGC-1 α захищає від збільшення ваги, запалень, окисного стресу, втрати м'язів і кісткової маси. Збільшення експресії PGC-1 α покращує метаболічні параметри, такі як чутливість до інсуліну та передача сигналів інсуліну⁴³.

Секреція ірисину відбувається у серцевому м'язі та жировій тканині⁴⁴. Ірисин – це протидіабетичний гормон та адипокін, який регулює метаболізм жирової тканини при ожирінні⁴⁵. Він підтримує гомеостаз глюкози шляхом перетворення білої жирової тканини у коричневу⁴⁶. Останні дослідження виявили тісний зв'язок між рівнем циркулюючого ірисину та багатьма основними хронічними захворюваннями, такими як ожиріння, ЦД 2 типу та ССЗ⁴⁷.

На основі аналізу дослідження з'ясовано, що рівні глюкози, інсуліну, індексу IP НОМА мали тенденцію до зростання при зіставленні із групою контролю ($p < 0,05$) та майже не відрізнявся у пацієнтів на ГІМ залежно від наявності та відсутності ЦД 2 типу. Вірогідних відмінностей за вмістом глюкози, інсуліну, індексу IP

⁴⁰ Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007. Vol. 131. P. 242–256.

⁴¹ Puigserver P. et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998. Vol. 92. P. 829–839.

⁴² Handschin C., Spiegelman B.M. The role of exercise and PGC-1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008. Vol. 454. P. 463–469.

⁴³ Wenz T. et al. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. Vol. 106. P. 20405–20410.

⁴⁴ Gouveia MC. et al. Association between irisin and major chronic diseases: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20. P. 4072–4077.

⁴⁵ Icli A. et al. Novel myokine: irisin may be an independent predictor for subclinical atherosclerosis in Behçet's disease. *J invest med*. 2016. Vol. 64. P. 875–881.

⁴⁶ Rizk F.H., Elshweikh S.A., Abd El-Naby A.Y. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can j physiol pharmacol*. 2016. Vol. 94. P. 359–362.

⁴⁷ Shoukry A. et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*. 2016. Vol. 68. P. 544–556.

НОМА не було виявлено при порівнянні із хворими на ГІМ із відсутністю ЦД 2 типу ($p > 0,05$).

Після проведеного нами дослідження рівень адропіну в сироватці крові у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу становив $13,52 \pm 0,73$ пг/мл порівняно із пацієнтами на ГІМ – $16,92 \pm 0,79$ пг/мл та із контрольною групою – $23,58 \pm 0,57$ пг/мл ($p = 0,157$). Рівень ірису в сироватці крові у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу становив $2,01 \pm 0,06$ пг/мл порівняно із пацієнтами на ГІМ – $2,22 \pm 0,11$ пг/мл та із контрольною групою – $5,97 \pm 0,47$ пг/мл ($p = 0,000$).

Визначено зворотні кореляційні зв'язки між адропіном і глюкозою ($r = -0,409$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = -0,401$; $p < 0,05$). Кореляційний зв'язок засвідчив наявність прямого зв'язку між ірисином та інсуліном ($r = 0,422$; $p < 0,05$). Згідно із результатами досліджень спостерігався значний вплив адропіну на гомеостаз глюкози та ліпідів, він може відігравати важливу роль у розвитку інсулінорезистентності, порушенні толерантності до глюкози та дисліпідемії, пов'язаної із ЦД 2 типу⁴⁸. Вчені визначили значну зворотну кореляцію між рівнями адропіну та вмістом глюкози із індексом маси тіла (далі – ІМТ) та із тригліцеридами⁴⁹. У дослідженні визначено, що висока концентрація ірису пов'язана з більшим зниженням рівня глікемії та інсулінемії⁵⁰. У дослідженнях визначено позитивну кореляцію між ірисином та ІМТ, глюкозою, тригліцеридами⁵¹.

2. Значення FABP 4 і CTRP 3 у розвитку

гострого інфаркту міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу

FABP 4 відомий як адипоцитарний білок 2 (далі – aP2), який експресується у жировій тканині. Він виконує роль підтримки гомеостазу глюкози, що полегшує зв'язок між системами накопичення енергії та віддаленими органами для реагування на ситуації, які

⁴⁸ Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin Peptides. 2014. Vol. 56. P. 94–110. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.03.021. Epub 2014, Apr 8 (дата звернення: 21.10.2020).

⁴⁹ Akcılar R. et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. Iranian journal of basic medical sciences. 2016. Vol. 19(3). P. 245–251.

⁵⁰ Gouveia MC. et al. Association between irisin and major chronic diseases: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016. Vol. 20. P. 4072–4077.

⁵¹ Icli A. et al. Novel myokine: irisin may be an independent predictor for subclinic atherosclerosis in Behçet's disease. J investig med. 2016. Vol. 64. P. 875–881.

загрожують життю⁵². Однак FABP 4 в умовах імунометаболічного стресу, такого як ожиріння, посилює низку імунометаболічних захворювань, включаючи ЦД та атеросклероз⁵³.

На експериментальних моделях встановлено, що рівні циркулюючого FABP 4 корелювали із частотою метаболічних захворювань. FABP 4 виконує роль підтримки гомеостазу адипоцитів, у регулюванні ліполізу та адипогенезу завдяки взаємодії із гормоночутливою ліпазою (далі – HSL) та пероксисомою PPAR- γ . Суб'єкти із низькою експресією FABP 4 демонструють нижчу частоту виникнення ЦД 2 типу, зниження циркулюючих тригліцеридів і холестерину при ожирінні та зменшення ускладнень, пов'язаних із атеросклерозом. Результати нещодавнього дослідження, проведеного за геномом понад 500 000 осіб у всьому світі, дозволило встановити, що FABP 4 є загальним фактором ризику ЦД 2 типу та ІХС⁵⁴. Високий рівень FABP 4 був незалежним предиктором розвитку ЦД 2 типу⁵⁵.

CTRP 3 – це адипокін, який належать до сімейства CTRP⁵⁶. CTRP3, який секретується у моноцитах, інгібує сигнальний шлях так званого толл-подібного рецептора (далі – TLR) та нуклеарного фактору «каппа-бі» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), зменшує секрецію ІЛ-6 та ФНП- α , що призводить до інгібування запальних шляхів, пов'язаних із ожирінням та ЦД 2 типу⁵⁷. Відомо, що запалення є основним патогенетичним механізмом ЦД 2 типу та атеросклерозу⁵⁸.

⁵² Furuhashi F., Saitoh S., Shimamoto K., Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP 4): Pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical medicine insights: cardiology*. 2014. Vol. 8(3). P. 23–33.

⁵³ Iso T. et al. Capillary endothelial fatty acid binding proteins 4 and 5 play a critical role in fatty acid uptake in heart and skeletal muscle. *Arterioscler thromb vasc biol*. 2013. P. 2549–2557. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301588 (дата звернення: 23.10.2020).

⁵⁴ Zhao W. et al. 2017. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. *Nat. Genet*. Vol. 49. P. 1450–1457.

⁵⁵ Tso AW. et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30(10). P. 2667–2672.

⁵⁶ Seldin M.M., Tan S.Y., Wong G.W. Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Rev. endocr. Metab. disord*. 2014. Vol. 15. P. 111–123. DOI: 10.1007/s11154-013-9255-7 PMID:23963681 (дата звернення: 24.10.2020).

⁵⁷ Si I Y., Fan W., Sun L. A Review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2020. Vol. 22. URL: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00840-0> (дата звернення: 24.10.2020).

⁵⁸ Kopp A. et al. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue. *Endocrinology*. 2010. Vol. 151. P. 5267–5278. DOI: 10.1210/en.2010-0571 PMID:20739398.

У дослідженні виявлено зв'язок між низькими рівнями CTRP 3⁵⁹ і підвищеним ризиком розвитку ІХС та ЦД 2 типу⁶⁰. Отже, ці метаболічні умови опосередковано пов'язані через ефекти CTRP 3⁶¹. Білок, який зв'язує жирні кислоти-4 і C1q/TNF-зв'язуючий білок-3 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів “Human FABP 4” (Elabscience, USA), “Human CTRP 3” (Aviscera Bioscience Inc, Santa Clara, USA) згідно із зазначеною інструкцією для проведення аналізу.

Для визначення ризику виникнення несприятливого ускладнення ГІМ у хворих із ЦД 2 типу використовували метод відношення шансів odds ratio (далі – OR). OR – це відношення шансів для першої групи об'єктів до шансів для другої групи об'єктів (Табл. 1). Цей метод використовується для оцінки відносного ризику у дослідженнях типу «випадок-контроль», він показує зв'язок між впливом фактору ризику і наслідком його впливу. OR має таке пояснення у вигляді формули:

$$OR = \frac{\text{Шанси появи несприятливого ускладнення ГІМ у групі хворих, які зазнали впливу фактору}}{\text{Шанси появи несприятливого ускладнення ГІМ у групі хворих, які не зазнали впливу фактору}}$$

Розрахунок OR шляхом використання формули виглядає так:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}, \quad 1)$$

де а – поява несприятливого ускладнення ГІМ у групі хворих із ЦД 2 типу; b – поява несприятливого ускладнення ГІМ у групі хворих без ЦД 2 типу; c – відсутність несприятливого ускладнення ГІМ у групі хворих із ЦД 2 типу; d – відсутність несприятливого ускладнення ГІМ у групі хворих без ЦД 2 типу.

Інтерпретація значень величини:

– якщо OR = 1, то ризик (шанси) однакові для двох порівнюваних груп, тобто немає взаємозв'язку;

⁵⁹ Moradi N. et al. Circulating levels of CTRP3 in patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls: a systematic review and meta-analysis. 2020. Vol. 169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108453> 0133955 (дата звернення: 24.10.2020).

⁶⁰ Moradi N. et al. Circulating levels of CTRP3 in patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls: a systematic review and meta-analysis. 2020. Vol. 169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108453> 0133955 (дата звернення: 24.10.2020).

⁶¹ Wolf R.M., Steele K.E., Peterson L.A. Lower circulating C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are associated with obesity: a cross-sectional study. PLOS ONE. 2015. DOI: [10.1371/journal.pone.0133955](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133955) (дата звернення: 24.10.2020).

– якщо $OR > 1$, то ризик (шанси) підвищені для групи, яка під впливом певних потенційних факторів, а тому відбувається позитивна (можливо, причинна) асоціація;

– якщо $OR < 1$, то ризик (шанси) для групи, яка перебуває під впливом певних потенційних факторів, нижчий, ніж для групи, яка не під впливом фактору, тобто відбувається негативний зв'язок, можливо, захисний.

Згідно проведеного дослідження рівень FABP 4 в сироватці крові у хворих на ГІМ зі ЦД 2 типу становив $10,72 \pm 0,33$ пг/мл порівняно із пацієнтами на ГІМ – $9,76 \pm 0,27$ пг/мл та із групою контролю – $5,02 \pm 0,43$ пг/мл ($p = 0,000$). Рівень СТРР 3 в сироватці крові у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу становив $238,55 \pm 7,48$ пг/мл порівняно із пацієнтами на ГІМ – $272,31 \pm 7,36$ пг/мл та із контрольною групою – $325,97 \pm 9,44$ пг/мл ($p = 0,000$). Виявлено прямі кореляційні зв'язки між FABP 4 і глюкозою ($r = 0,34$; $p < 0,05$), інсуліном ($r = 0,39$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = 0,38$; $p < 0,05$). Кореляційний аналіз засвідчив наявність зворотного зв'язку між рівнем СТРР 3 і глюкозою ($r = -0,59$; $p < 0,05$), інсуліном ($r = -0,35$; $p < 0,05$), індексом НОМА ($r = -0,61$; $p < 0,05$).

У хворих із наявністю ЦД 2 типу відбувається значне збільшення FABP 4 та зменшення СТРР 3 порівняно із хворими з відсутністю ЦД 2 типу. Згідно результатів досліджень підвищений рівень FABP 4 асоціюється із ІР, ЦД 2 типу, гіпертонією, серцевою дисфункцією та атеросклерозом⁶². Вчені визначили, що рівень FABP 4 значно підвищений у пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно із хворими без ЦД, а рівень FABP 4 у сироватці крові позитивно корелював із артеріальним тиском та ІР⁶³. Зниженням експресії FABP 4 у жировій тканині зменшує ризик виникнення серцево-судинних захворювань у популяційному дослідженні. FABP 4 асоціюється із тригліцеридами, загальним холестеринном, діастолічним артеріальним тиском, зниженням рівня ЛПВЩ. FABP 4 був вивчений як прогностичний біомаркер у пацієнтів із гострим коронарним синдромом.

Вчені виявили незалежний зв'язок між СТРР 3 у сироватці крові та наявністю ІХС. Встановлений зв'язок між СТРР 3 та ІХС можна пояснити впливом СТРР 3 на різні аспекти атеросклерозу (запалення та метаболічні порушення). Рівень СТРР 3 негативно корелював із метаболічними факторами ризику, включаючи окружність талії,

⁶² Furuhashi F., Saitoh S., Shimamoto K., Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP 4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical medicine insights: cardiology*. 2014. Vol. 8(3). P. 23–33.

⁶³ Lindsay E. Wu et al. Identification of fatty acid binding protein 4 as an adipokine that regulates insulin secretion during obesity. *Molecular metabolism*. 2014. Vol. 3. P. 465–473.

тригліцеридами та рівнем глюкози, індексом НОМА. Для СТРР 3 була визначена біологічна функція метаболічного регулятора гомеостазу глюкози.

Дослідження виявило суттєве зниження рівнів СТРР 3 при гострому коронарному синдромі із контрольними суб'єктами. Коригування факторів серцево-судинного ризику ще більше посилює зв'язок між рівнями СТРР 3 та ІХС. В експериментальному дослідженні визначено, що експресія СТРР 3 в адипоцитах значно зменшилася через день після ГІМ і поступово відновлювалася. Рівні СТРР 3 у плазмі крові значно зменшувалися після ГІМ, досягаючи найнижчого рівня через 3 дні. Експресія або продукція СТРР 3 змінювалися під час реконструкції серця після ГІМ⁶⁴.

Зменшення концентрацій адропіну, ірисину, СТРР 3, збільшення рівня FABP 4 на 1-2 добу у хворих на ГІМ і ЦД 2 типу свідчать про вірогідний зв'язок із вуглеводним обміном та порушення енергетичного гомеостазу, адипокіновий дисбаланс. Отже, визначено вплив маркерів енергетичного гомеостазу та адипокінової системи на стан вуглеводного обміну у хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу.

Таблиця 1

Визначення стану перехресних таблиць у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу

			Умови		Загалом
			Повторний ГІМ	Первинний ГІМ	
Експозиція	ЦД 2 типу	Кількість	6	25	31
		%	19,4%	80,6%	100,0%
	Без ЦД 2 типу	Кількість	5	55	60
		%	8,3%	91,7%	100,0%
Загалом		Кількість	11	80	91
		%	12,1%	87,9%	100,0%

⁶⁴ Fadaei R. et al. Association of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP 3) and CTRP 13 serum levels with coronary artery disease in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2016 Vol. 11(12). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199067/> (дата звернення: 20.10.2020).

Таблиця 2

Оцінка ризику виникнення повторного інфаркту міокарда

	Значення	95% довірчий інтервал	
		Нижче	Вище
Співвідношення шансів на вплив (ЦД 2 типу / немає ЦД 2 типу)	2,640	0,736	9,472
Для когортного стану = Повторний ГІМ	2,323	0,769	7,011
Для когортного стану = Первинний ГІМ	0,880	0,729	1,062
Кількість хворих	91		

Таблиця 3

Результати визначення шансу виникнення повторного інфаркту міокарда у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу

Шанс знайти фактор ризику в основній групі	0,240
Шанс знайти фактор ризику у контрольній групі	0,091
Відношення шансів (OR)	2,640
Стандартна помилка відношення шансів (S)	0,652
Нижня межа 95% ДІ (СІ)	0,736
Верхня межа 95% ДІ (СІ)	9,472

Згідно проведеного дослідження (табл. 2., табл. 3) ризик повторного інфаркту міокарда за наявності ЦД 2 типу зростає в 2,64 рази.

Перспективами подальших розробок у зазначеному напрямі є вивчення адропіну, ірисину, FABP 4, CTRP 3 в динаміці у хворих на ГІМ із синтропічною патологією залежно від обраної тактики лікування.

ВИСНОВКИ

У результаті дослідження визначено, що ЦД 2 типу є істотним чинником, який впливає на розвиток і подальший перебіг ГІМ. Адропін та ірисин – це сучасні пептиди, які асоціюються із енергетичним гомеостазом і захистом серцево-судинної системи при різних коморбідних патологічних метаболічних станах (ожиріння, ЦД 2 типу). За наявності ЦД 2 типу спостерігається більш чітке зменшення вмісту адропіну й ірисину порівняно із пацієнтами з відсутністю ЦД 2 типу та контрольною групою, що свідчить про вплив ЦД 2 типу на розвиток і перебіг ГІМ.

Результати дослідження дозволяють стверджувати про погіршення у системі енергетичного гомеостазу, які потребують корекції показників енергетичного гомеостазу для покращення стану пацієнта із ГІМ і ЦД 2 типу та у подальшому профілактики розвитку несприятливих наслідків перебігу ГІМ, що можуть призвести до летальності пацієнта. FABP 4 і CTRP 3 – це нові адипокіни, які регулюють вуглеводний і ліпідний обміни при різних захворюваннях: ожирінні, ЦД 2 типу та ССЗ. Білок 4, що зв'язує жирні кислоти, є внутрішньоклітинним ліпідним шапероном, який бере участь у перехресних зв'язках між жировою і периферичною тканинами, і сприяє розвитку IP у клітинах, зокрема, включаючи серцеві клітини. Однак роль цього адипокіну у регуляції серцевого обміну та вмісту нейтральних ліпідів у міокарді у пацієнтів із ГІМ і ЦД 2 типу залишається не з'ясованою. CTRP 3 відіграє ключову роль у патогенезі ІХС. Ми з'ясували, що вміст CTRP 3 у сироватці пов'язаний із розвитком ГІМ із супутнім ЦД 2 типу.

Результати дослідження виявили збільшення вмісту FABP 4 і зменшення рівня CTRP 3, що підтверджує інформацію про зміни в адипокіновій системі при ГІМ. Кореляційний аналіз засвідчив прямий зв'язок між FABP 4 і вуглеводним обміном. Водночас виявлено зворотний зв'язок між CTRP 3 і вуглеводним обміном. Патологічний процес у гострому періоді інфаркту міокарда із супутнім ЦД 2 типу зумовлений наявністю гіперглікемії, гіперінсулінемії, IP та адипокінового дисбалансу.

АНОТАЦІЯ

Адропін, ірисин, FABP 4, CTRP 3 – це нові біомаркери, які беруть участь у регулюванні вуглеводного та ліпідного обмінів та асоціюються із розвитком і перебігом ССЗ. Однак залишається не досить вивченою роль цих біомаркерів у розвитку ГІМ у хворих із коморбідною патологією. Результати дослідження засвідчили зменшення адропіну, ірисину і CTRP 3 у хворих на ГІМ із наявним і відсутнім ЦД 2 типу. Вміст цих показників був значно нижчим у хворих із ЦД 2 типу. Важливо зауважити, що вміст FABP 4 збільшувався у хворих із ЦД 2 типу.

Виявлено прямий зв'язок між адропіном, FABP 4 і вуглеводним обміном. Кореляційний аналіз засвідчив зворотний зв'язок між ірисином, CTRP 3 і вуглеводним обміном. Отже, зміни цих маркерів свідчать про дисбаланс енергетичного гомеостазу та адипокінової системи у хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Архів державної статистики України, 2020. URL: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2020/ds/kpops/kpops_u/arh_kpops2020_u.html (дата звернення: 20.10.2020).

2. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році // Державна служба статистики України / Статистичний бюл. URL: www.ukrstat.gov.ua (дата звернення: 21.10.2020).

3. Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. Сахарный диабет. 2014. № 4. С. 5–15.

4. Манойленко Т.С. та ін. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня : посіб. НАМН України ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска». Київ, 2019. С. 95–124.

5. Сахарный диабет // Информационный бюл. 8 июня 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата звернення: 21.10.2020).

6. Akcilar R. et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia. Iranian journal of basic medical sciences. 2016. Vol. 19(3). P. 245–251.

7. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin Peptides. 2014. Vol. 56. P. 94–110. DOI: 10.1016/j.peptides.2014.03.021. Epub 2014, Apr 8 (дата звернення: 21.10.2020).

8. Banerjee S. et al. Hepatocyte expression of the micropeptide adropin regulates the liver fasting response and is enhanced by caloric restriction. J Biol Chem. 2020. Vol. 295(40). P. 13753–13768. DOI: 10.1074/jbc.RA120.014381 (дата звернення: 21.10.2020).

9. Bourlier V. et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. Circulation. 2008. Vol. 117(6). P. 806–815.

10. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. The journal of pathology. 2008. Vol. 214(2). P. 149–160.

11. Chen S. et al. Adropin efficiency worsens HFD-induced metabolic defects. Cell Death & Disease. 2017. Vol. 8(8). DOI: 10.1038/cddis.2017.362 (дата звернення: 22.10.2020).

12. Cipolletta D. et al. PPAR- γ is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue. Treg cells Nature. 2012. Vol. 486(7404). P. 549–553.

13. Efe T.H. et al. Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina. Korean Circ J. 2017. Vol. 47. P. 44–49.

14. Fadaei R. et al. Association of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP 3) and CTRP 13 serum levels with coronary artery disease in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2016 Vol. 11(12). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5199067/> (дата звернення: 20.10.2020).

15. Furuhashi F., Saitoh S., Shimamoto K., Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP 4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Cinical medicine insights: cardiology*. 2014. Vol. 8(3). P. 23–33.

16. Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007. Vol. 131. P. 242–256.

17. Ghoshal S., Stevens J.R., Billon C. Adropin: an endocrine link between the biological clock and cholesterol homeostasis. *Molecular metabolism*. 2018. Vol. 8. P. 51–64. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.12.002> (дата звернення: 20.10.2020).

18. Gouveia M.C. et al. Association between irisin and major chronic diseases: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20. P. 4072–4077.

19. Handschin C., Spiegelman B.M. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008. Vol. 454. P. 463–469.

20. Hofmann C. et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP 3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. Vol. 17(12). P. 2462–2471.

21. Hu W., Chen L. Association of serum adropin concentrations with diabetic nephropathy. *Mediators of inflammation*. 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6038261> (дата звернення: 22.10.2020).

22. Icli A. et al. Novel myokine: irisin may be an independent predictor for subclincic atherosclerosis in Behçet's disease. *J investig med*. 2016. Vol. 64. P. 875–881.

23. IDF Diabetes atlas Ninth edition 2019. P. 1–14. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf (дата звернення: 20.10.2020).

24. Iso T. et al. Capillary endothelial fatty acid binding proteins 4 and 5 play a critical role in fatty acid uptake in heart and skeletal muscle. *Arterioscler thromb vasc biol*. 2013. P. 2549–2557. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301588 (дата звернення: 23.10.2020).

25. Jasaszwili M. et al. Adropin as a fat-burning hormone with multiple functions-review of a decade of research molecules. 2020. Vol. 25(3). P. 549. DOI: 10.3390/molecules25030549 (дата звернення: 22.10.2020).

26. Kopp A. et al. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue. *Endocrinology*. 2010. Vol. 151. P. 5267–5278. DOI: 10.1210/en.2010-0571PMID:20739398.

27. Kuloglu T., Aydin S. Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotechnic & Histochemistry*. 2014. Vol. 89(2). P. 104–110.

28. Kumar K.G. et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab.* 2008. Vol. 8. P. 168–481. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.011 (дата звернення: 22.10.2020).

29. Kuo F.Y. et al. Promotion of adropin expression by hyperglycemia is associated with STAT3 activation in diabetic rats diabetes. *Metab syndr obes.* 2020. Vol. 13. P. 2269–2277. DOI: 10.2147/DMSO.S243755 (дата звернення: 22.10.2020).

30. Lindsay E. Wu et al. Identification of fatty acid binding protein 4 as an adipokine that regulates insulin secretion during obesity. *Molecular metabolism.* 2014. Vol. 3. P. 465–473.

31. Lovren F. et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010. Vol. 122 (Suppl. 1). P. 185–192. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782 (дата звернення: 22.10.2020).

32. Mierzwicka A., Bolanowski M. New peptides players in metabolic disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016. Vol. 70(0) P. 881–886. DOI: 10.5604/17322693.1216271 (дата звернення: 21.10.2020).

33. Moradi N. et al. Circulating levels of CTRP 3 in patients with type 2 diabetes mellitus compared to controls: a systematic review and meta-analysis. 2020. Vol. 169. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108453> 0133955 (дата звернення: 24.10.2020).

34. Puigserver P. et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell.* 1998. Vol. 92. P. 829–839.

35. Rizk F.H., Elshweikh S.A., Abd El-Naby A.Y. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can j physiol pharmacol.* 2016. Vol. 94. P. 359–362.

36. Sato K. et al. Adropin contributes to anti-atherosclerosis by suppressing monocyte-endothelial cell adhesion and smooth muscle cell proliferation. *International journal of molecular sciences.* 2018. Vol. 19(5). P. 1293.

37. Schmid A. et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP 3) attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammation and adipose tissue Erk-1/-2 phosphorylation in mice in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014. Vol. 452(1). P. 8–13.

38. Seldin M.M., Tan S.Y., Wong G.W. Metabolic function of the CTRP family of hormones. *Rev. endocr. Metab. disord.* 2014. Vol. 15. P. 111–123. DOI: 10.1007/s11154-013-9255-7 PMID:23963681 (дата звернення: 24.10.2020).

39. Sharma A.M., Staels B. Review: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and adipose tissue-understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *The journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2007. Vol. 92(2). P. 386–395.

40. Shoukry A. et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*. 2016. Vol. 68. P. 544–556.
41. Si1 Y., Fan W., Sun L.A. Review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2020. Vol. 22. URL: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00840-0> (дата звернення: 24.10.2020).
42. Thapa D. et al. Adropin reduces blood glucose levels in mice by limiting hepatic glucose production. *Physiol Rep*. 2019. Vol. 7(8). DOI: 10.14814/phy2.14043 (дата звернення: 22.10.2020).
43. Topuz M. et al. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J investing. med*. 2013. Vol. 61. P. 1161–1164.
44. Tso A.W. et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30(10). P. 2667–2672.
45. Wenz T. et al. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009. Vol. 106. P. 20405–20410.
46. Wolf R.M., Steele K.E., Peterson L.A. Lower circulating C1q/TNF-related protein-3 (CTRP 3) levels are associated with obesity: a cross-sectional study. *PLOS ONE*. 2015. DOI:10.1371/journal.pone.0133955 (дата звернення: 24.10.2020).
47. Zang H. et al. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocrine journal*. 2018. Vol. 65(7). P. 685–691.
48. Zhao W. et al. 2017. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease. *Nat. Genet*. Vol. 49. P. 1450–1457.
49. Petersen P.S. et al. Immunomodulatory roles of CTRP 3 in endotoxemia and metabolic stress. *Phys Rep*. 2016. Vol. 4(5). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823594/> (дата звернення: 20.10.2020).

Information about the author:

Koteliukh M. Yu.,

Candidate of Medical Sciences,
Doctoral Student at the Department of Internal Medicine № 2, Clinical
Immunology and Allergology named after Academician L. T. Malaya
Kharkiv National Medical University
4, Nauky avenue, Kharkiv, 61022, Ukraine