

Миокины в роли биологических маркеров при нарушениях углеводного обмена и атеросклерозе

А.М. Алиева^{1✉}, amisha_alieva@mail.ru, И.Е. Байкова¹, М.Ф. Ахмедова², А.А. Меликулов², А.Б. Султангалиева¹, А.М. Рахаев³, А.О. Асанов³, А.А. Мусукаев¹, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Многопрофильный медицинский центр АКФА MEDLINE; 100211, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, д. 5а

³ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной более половины всех случаев летального исхода. Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующее место по причине смертности во всем мире. Основным фактором, способствующим развитию ишемической болезни сердца, является атеросклероз, который на ранних стадиях часто не проявляет симптомов. Важную роль в появлении и ухудшении сердечно-сосудистых заболеваний играют расстройства углеводного обмена. Продолжается поиск сердечно-сосудистых биомаркеров, которые могли бы помочь в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и служить прогностическими показателями. В данном научном обзоре акцентируется внимание на важности оценки миокинов. К настоящему времени продемонстрирована значимость при сердечно-сосудистой патологии таких миокинов, как миостатин, иризин, метеориноподобный белок, мозговой нейротрофический фактор, апелин, мицугумин 53 и др. Установлено, что миостатин негативно влияет на углеводный обмен и атеросклеротические процессы, ухудшая липидный профиль, увеличивая накопление жировой ткани и снижая ее «побурение». Подавление миостатина при инфаркте миокарда способствует восстановлению сердца; его концентрации, наряду с уровнем тропонина, отражают повреждение миокарда. Исследования мозгового нейротрофического фактора также подчеркивают значимость и целесообразность его определения при сахарном диабете и ишемической болезни сердца. Оценка уровня метеориноподобного белка может быть полезной при сахарном диабете и оценке риска атеросклероза. Установлена достоверная связь апелина и иризина с нарушениями углеводного обмена и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что также делает их перспективными терапевтическими молекулами. Мицугумин 53 показал актуальность в роли маркера при атеросклерозе, однако его влияние на углеводный обмен требует прояснения. Серийное тестирование миокинов, включая использование мультимаркерных панелей, требует дальнейшего изучения для подтверждения значимости в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, биомаркер, миостатин, иризин, метеориноподобный белок, мозговой нейротрофический фактор, апелин, мицугумин 53

Для цитирования: Алиева АМ, Байкова ИЕ, Ахмедова МФ, Меликулов АА, Султангалиева АБ, Рахаев АМ, Асанов АО, Мусукаев АА, Никитин ИГ. Миокины в роли биологических маркеров при нарушениях углеводного обмена и атеросклерозе. *Медицинский совет*. 2025;19(6):291–300. <https://doi.org/10.21518/ms2025-015>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myokines as biological markers in disorders of carbohydrate metabolism and atherosclerosis

Amina M. Alieva^{1✉}, amisha_alieva@mail.ru, Irina E. Baykova¹, Madina F. Akhmedova², Alisher A. Melikulov², Albina B. Sultangalieva¹, Alik M. Rahaev³, Alim O. Asanov³, Azret A. Musukaev¹, Igor G. Nikitin¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² AKFA MEDLINE Multidisciplinary Medical Center; 5a, Kichik Khalka Yuli St., Tashkent, 100211, Republic of Uzbekistan

³ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases cause more than half of all deaths. Coronary heart disease is the leading cause of death worldwide. The main factor contributing to the development of coronary heart disease is atherosclerosis, which often does not show symptoms in the early stages. Carbohydrate metabolism disorders play an important role in the occurrence and worsening of cardiovascular diseases. The search for cardiovascular biomarkers that could help in the diagnosis of cardiovascular diseases and serve as prognostic indicators continues. This scientific review focuses on the importance of assessing myokines. To date, the significance of such myokines as myostatin, irisin, meteorin-like protein, brain-derived neurotrophic factor, apelin, mitsugumin 53 and others in cardiovascular pathology has been demonstrated. It has been established that myostatin negatively affects carbohydrate metabolism and atherosclerotic processes, worsening the lipid profile, increasing the accumulation of adipose tissue

and reducing its “browning”. Suppression of myostatin in myocardial infarction promotes cardiac recovery; its concentrations, along with the level of troponin, reflect myocardial damage. Studies of the brain-derived neurotrophic factor also emphasize the importance and feasibility of its determination in diabetes mellitus and ischemic heart disease. Evaluation of the level of meteorin-like protein can be useful in diabetes mellitus and assessing the risk of atherosclerosis. A reliable relationship has been established between apelin and irisin with carbohydrate metabolism disorders and atherosclerotic cardiovascular diseases, which also makes them promising therapeutic molecules. Mitsugumin 53 has shown relevance as a marker in atherosclerosis, but its effect on carbohydrate metabolism requires clarification. Serial myokine testing, including the use of multimarker panels, requires further study to confirm its relevance in clinical practice.

Keywords: diabetes mellitus, biomarker, myostatin, irisin, meteorin-like protein, brain-derived neurotrophic factor, apelin, mitsugumin 53

For citation: Alieva AM, Baykova IE, Akhmedova MF, Melikulov AA, Sultangalieva AB, Rahaev AM, Asanov AO, Musukaev AA, Nikitin IG. Myokines as biological markers in disorders of carbohydrate metabolism and atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):291–300. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-015>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) становятся причиной смерти более чем в половине случаев [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции среди причин смертности [1]. Главным этиологическим фактором ИБС является атеросклероз, который на ранних стадиях часто протекает бессимптомно [1]. ИБС коварна тем, что более чем у половины пациентов она впервые проявляется в виде острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1]. Весомый вклад в развитие и прогрессирование ССЗ вносят нарушения углеводного обмена [2]. Продолжается поиск и изучение сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помочь в диагностике ССЗ и выступать в роли прогностического показателя [3–5]. Интерес представляют миокины в качестве биомаркеров при ССЗ [6, 7]. Миокины – это белковые соединения, продуцируемые скелетными мышцами; они обладают аутокринными, паракринными свойствами, могут оказывать системное воздействие при определенных уровнях концентрации, взаимодействуя с собственными рецепторами [6, 7]. Известно более 1 000 миокинов, которые относятся к нескольким структурно-функциональным группам [6, 7]. К настоящему времени была продемонстрирована значимость при ССЗ таких миокинов, как миостатин, иризин, метеориноподобный белок (meteorin-like protein, Metrnl), мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), апелин, мицугумин 53 (mitsugumin 53, MG53), фоллистатин-подобный белок-1 (follistatin-like protein-1, FSTL-1), декорин и миогенин (рис. 1) [6, 7].

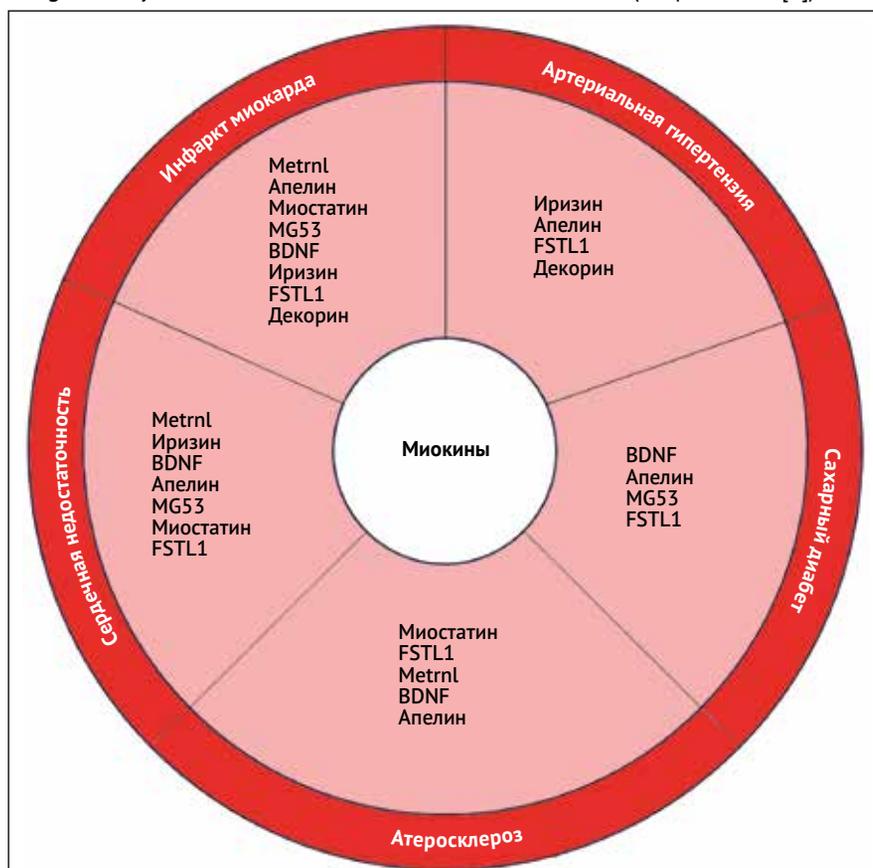
Цель данного обзора литературы – анализ работ, посвященных исследованию ряда миокинов в роли диагностических и прогностических биомаркеров при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена.

Поиск и критерии отбора литературных источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Проведен анализ литературных источников в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. В процессе поиска были задействованы следующие ключевые слова и словосочетания на русском

● **Рисунок 1.** Миокины, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [6])

● **Figure 1.** Myokines associated with cardiovascular diseases (adapted from [6])



Примечание: BDNF – нейротрофический фактор мозга, MG53 – мицугумин 53, Metrnl – метеориноподобный белок, FSTL-1 – фоллистатин-подобный белок-1.

и английском языках: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, миокины, миостатин, иризин, метеориноподобный белок, мозговой нейротрофический фактор, апелин, мицугумин 53.

МИОСТАТИН

Миостатин – член суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) [7, 8]. Миостатин выделяется в основном скелетными мышцами, небольшое количество вырабатывается миокардом и жировой тканью [7]. Миостатин синтезируется как белок-предшественник, имеющий N-концевое ядро гидрофобных аминокислот, принимающее участие в секреторных процессах [8]. Протеолитический процессинг предшественника миостатина происходит под действием протеаз, в результате этой реакции образуются латентно-ассоциированный и зрелый пептиды [8]. Эти пептиды секретируются в кровоток, что позволяет миостатину функционировать аутокринным, паракринным или эндокринным образом [8]. Миостатин взаимодействует с рецептором активина типа IIВ и активин-подобной рецепторной киназой-5 [8].

Миостатин – ключевой игрок в процессах роста и развития скелетных мышц, мутации гена миостатина вызывают увеличение мышечной массы [6]. Миостатин регулирует термогенез бурой жировой ткани аутокринным и паракринным механизмами [9]. Ингибирование миостатина улучшает липидный профиль, уменьшает накопление белой жировой ткани (БЖТ) и способствует ее «побурению» при сахарном диабете (СД) 2-го типа [10].

Dichtel L. et al. изучали взаимосвязь между миостатином и чувствительностью к инсулину. В исследовании включили 74 человека без СД 2-го типа (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²). Исследователям удалось доказать, что более высокий уровень миостатина был связан с ИР у лиц с избыточной массой тела или ожирением, независимо от других факторов риска резистентности к инсулину, таких как ИМТ, висцеральный тип ожирения и пол [11].

Chung J. et al. изучали взаимосвязь между миостатином в крови и диабетической ретинопатией (ДРП) у 246 человек с СД 2-го типа. Роль миостатина в развитии ДРП остается неясной, но он может влиять на дифференцировку клеток и микроциркуляцию сетчатки. В этом исследовании показатели миостатина были достоверно значительно выше у лиц с ДРП, чем у лиц без нее. Средние показатели миостатина значительно различались в зависимости от тяжести ретинопатии (без ДРП – 2234 пг/мл; непролиферативная ДРП – 2698 пг/мл; пролиферативная ДРП – 3076 пг/мл; $p = 0,004$). Миостатин был связан с ДРП ($p = 0,003$). Авторы пришли к выводу, что миостатин можно рассматривать в роли биомаркера у пациентов с СД 2-го типа и ДРП [12].

Миостатин принимает активное участие в процессах сосудистого старения [6, 13]. Экспрессия миостатина отмечена в участках атеросклероза, причем его уровни увеличивались по мере прогрессирования повреждения [6, 13]. Ингибирование лиганда рецептора активина привело

к улучшению сердечной функции и уменьшению фиброза у мышей с ИМ [14].

В работе Lim S. et al. мышей с нокаутом миостатина (миостатин-/-) и дикого типа (ДТ) подвергали лигированию коронарной артерии (КА), чтобы вызвать ИМ. У миостатин-/- мышей было отмечено лучшее восстановление сократимости сердца ($p < 0,01$), меньшее отложение коллагена ($p < 0,05$) и более низкая смертность ($p < 0,05$) по сравнению с мышами ДТ [15].

Meloux A. et al. изучали связь между миостатином и тропонином (troponin, Tn)-I в крови 296 пациентов с ОИМ. Уровни миостатина были выше у пациентов с желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков по сравнению с пациентами без этих нарушений ритма. Уровень миостатина положительно коррелировал с уровнем Tn-I ($p < 0,001$). Таким образом, миостатин, наряду с Tn-I, можно использовать как маркер при ОИМ [16].

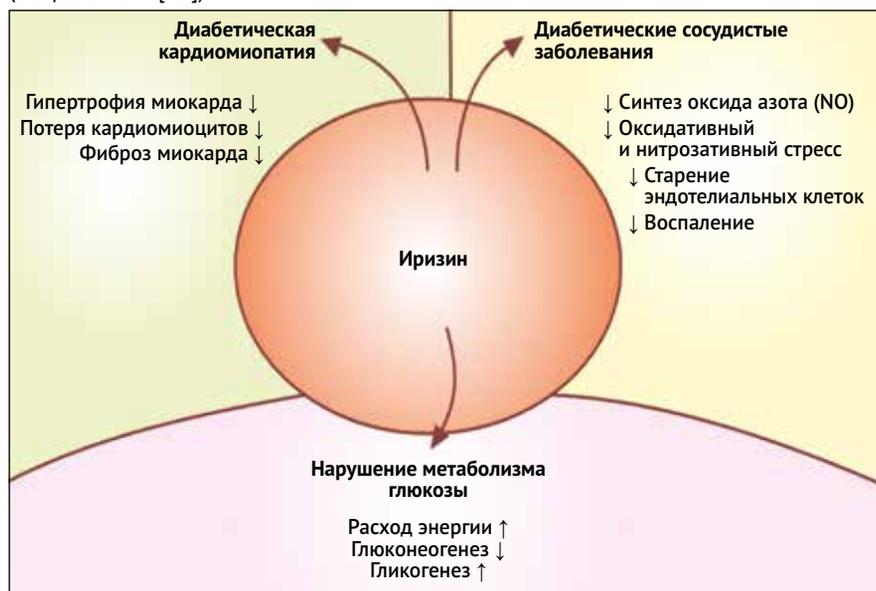
ИРИЗИН

Иризин – это полипептид, состоящий из 112 аминокислот, встречающийся в различных органах и тканях [6, 17, 18]. Наиболее высокие концентрации его обнаруживаются в скелетных мышцах и кардиомиоцитах [6, 15, 16]. Иризин отщепляется от белка 5, содержащего домен фибронектина III типа, путем протеолиза при стимуляции гамма-коактиватора 1-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1- α), а затем секретируется в кровоток [6, 17, 18]. PGC1- α через активацию рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором, способствует усилению термогенеза и расхода энергии [6, 17, 18]. Основной сигнальный путь иризина – митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [6, 17, 18]. Иризин участвует в «побурении» БЖТ, гомеостазе глюкозы и сердечном метаболизме [6, 17, 18].

Иризин способствует пролиферации β -клеток, уменьшает их апоптоз и воспаление, усиливает секрецию инсулина, поглощение глюкозы и регулирует глюконеогенез [17–19]. При нарушениях углеводного обмена иризин улучшает функцию эндотелия за счет повышения продукции оксида азота, подавления воспаления, оксидативного и нитрозативного стрессов [17–19]. При диабетической кардиомиопатии иризин предотвращает гибель клеток и уменьшает фиброз сердца [19]. Связь иризина с нарушениями углеводного обмена представлена на рис. 2.

Du X. et al. провели метаанализ (23 исследования, 1 745 пациентов с СД и 1 337 лиц без СД). По сравнению с лицами без СД концентрации иризина в крови были значительно ниже у пациентов с СД 2-го типа ($p < 0,00001$) и с гестационным сахарным диабетом (ГСД) ($p = 0,006$) [20]. Согласно данным метаанализа, проведенного Hou Q. et al. (42 исследования), уровни иризина в крови были значительно ниже у пациентов с СД 2-го типа с осложнениями, чем у пациентов с СД 2-го типа без осложнений ($p < 0,00001$), и у здоровых лиц ($p < 0,00001$) [21]. Таким образом, данные метаанализы установили, что иризин снижается при СД.

- **Рисунок 2.** Связь иризина с нарушениями углеводного обмена (адаптировано из [18])
- **Figure 2.** The relationship between irisin and carbohydrate metabolism disorders (adapted from [18])



Иризин уменьшил выраженность атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина Е путем уменьшения воспаления и апоптоза [22]. Иризин оказывает благотворное влияние на эндотелий за счет уменьшения окислительного стресса [23]. Иризин противодействует апоптозу, вызванному липотоксичностью, в гипоксических кардиомиоцитах [24]. Иризин ослабляет вызванное окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) повреждение сосудов [25]. Уровни иризина в крови значительно снижены у пациентов с атеросклерозом сонных артерий (СА), особенно у тех, кто имеет повышенный ИМТ [26]. У пациентов с атеросклерозом в крови отмечены достоверные ассоциации концентраций иризина с уровнями липидов, гомоцистеина, а также тяжестью атеросклероза [26].

Целью работы Guo W. et al. было изучение связи между концентрациями иризина в крови и ИБС (867 пациентов с ИБС, группа контроля – 700 здоровых людей). Концентрации иризина оказались на 18,10 нг/мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ): от -35,53 до -0,68 нг/мл); $p < 0,05$ ниже у пациентов с ИБС, чем у здоровых людей. Таким образом, иризин снижается у пациентов с ИБС [27].

Tanveer Y. et al. исследовали связь уровней иризина в крови и тяжести ИБС по данным коронароангиографии. Пациенты были разделены на группу А (<50% стеноз артерий) и группу В (>50% стеноз артерий). Критериями исключения были: аортокоронарное шунтирование в анамнезе, острый коронарный синдром, активная или хроническая инфекция, печеночная или почечная недостаточность. Уровни иризина были статистически достоверно значительно выше в группе А, чем в группе В. Авторы резюмировали, что низкие уровни иризина отрицательно коррелируют с тяжестью ИБС [28].

Ozturk D. et al. определяли концентрации иризина в крови у 44 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ) (контрольная группа – 46 здоровых человек). Концентрации иризина были значительно ниже у пациентов с ИМСПСТ

по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Снижение концентраций иризина коррелировало с повышением уровней Tn-I в крови ($p < 0,05$). Чувствительность и специфичность иризина составили 93% и 78% соответственно. Авторы сделали следующие выводы: 1) снижение иризина является высокопрогностическим фактором при ИМСПСТ; 2) у пациентов с ИМСПСТ концентрации иризина связаны с уровнями Tn-I, что позволяет предположить, что иризин является перспективным биомаркером [29].

Целью работы Chai Q et al. было изучение ассоциаций иризина с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (major adverse cardiac events, MACE) у 207 пациентов с ОИМ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты с MACE имели

статистически достоверно более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), более высокие концентрации Tn-I, креатинфосфокиназы (КФК) и более низкие уровни иризина в крови. Уровни иризина при поступлении в стационар у пациентов с ОИМ достоверно коррелировали с возникновением MACE после ЧКВ. Таким образом, иризин у пациентов с ОИМ ассоциирован с возникновением MACE после ЧКВ и может быть использован в качестве надежного маркера для прогнозирования возникновения MACE [30].

МЕТЕОРИНОПОДОБНЫЙ БЕЛОК

Metrnl обнаружен в адипоцитах, эндотелиальных клетках, активированных моноцитах и миоцитах [31–33]. Metrnl состоит из 311 аминокислот, включая зрелый белок и сигнальный пептид [31–33]. Рецептор фактора стволовых клеток KIT является высокоаффинным к Metrnl [31–33]. Metrnl оказывает благоприятное воздействие на многие аспекты ССЗ [31–33]. Повышенная продукция Metrnl снижает уровни хемокинов и подавляет секрецию провоспалительных цитокинов [32, 33]. Metrnl способствует экспрессии и фосфорилированию ферментов, контролирующих энергетический баланс, а также усиливает аутофагию [31–33]. Metrnl повышает активность макрофагов БЖТ и способствует процессам «побурения» БЖТ [31–33]. Metrnl активирует гены, связанные с адипогенезом и липолизом [31–33]. Metrnl улучшает функцию β -клеток, ингибируя их апоптоз и, стимулируя их пролиферацию, уменьшает воспаление, резистентность к инсулину и вызывает окисление жирных кислот [34–36].

Уровни Metrnl в крови снижены у людей с СД 2-го типа по сравнению с людьми без нарушений углеводного обмена [32]. Отмечено снижение Metrnl не только у пациентов с СД 2-го типа, но и у лиц с преддиабетом [37].

El-Ashmawy H. et al. определяли, связаны ли низкие уровни Metrnl в крови с нарушением толерантности

к глюкозе (НТГ), дисфункцией эндотелия и атеросклерозом. В исследование было включено 260 человек, 89 из которых имели нормальную толерантность к глюкозе (1-я группа), 77 – с НТГ (2-я группа) и 94 – с СД 2-го типа (3-я группа). Уровни Metrn1 были значительно меньше у пациентов 3-й группы по сравнению с лицами 1-й группы ($p < 0,001$). Уровни Metrn1 отрицательно коррелировали с концентрациями в крови тощаковой и постпрандиальной глюкозы, инсулином натощак, концентрациями гликированного гемоглобина, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли-альфа, индексом ИР, толщиной интима-медиа артерий, скоростью пульсовой волны. Высокий уровень Metrn1 был значимо ассоциирован со сниженным риском нарушений углеводного обмена [38].

Дефицит Metrn1 в сосудистом эндотелии обуславливает нарушение вазодилатации и усиление воспаления, что способствует развитию атеросклероза [31–33]. У мышей с ИМ Metrn1 улучшал состояние сердца путем избирательного расширения популяции эндотелиальных клеток, экспрессирующих K1T. [39]. Metrn1 уменьшал апоптоз кардиомиоцитов, вызванный ишемическим и реперфузионным повреждением (ИРП), путем смягчения стресса эндоплазматического ретикулума [40].

M. Dadmanesh et al. установили, что более низкая концентрация Metrn1 в крови может привести к дисфункции эндотелия, НТГ и атеросклерозу [41]. El-Ashmawy H. et al. показали отрицательную связь между уровнем Metrn1 в крови и тяжестью атеросклероза [42]. Согласно данным Z. Miao et al., уровни Metrn1 в крови связаны с прогрессированием атеросклероза [43]. Z. Liu et al. установили, что показатели Metrn1 в крови ниже у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой; концентрация Metrn1 достоверно снижалась по мере увеличения количества стенозированных артерий [44]. Концентрации Metrn1 достоверно отрицательно коррелировали с ЛПНП, СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-11 [44].

R. Giden et al. определяли Metrn1, СРБ, общий антиоксидантный статус (ОАС), общий оксидантный статус (ООС) и индекс окислительного стресса (ИОС) у 64 больных с ОИМ (группа контроля – 56 здоровых человека). Значимая разница была обнаружена между группами по уровням Tn-I ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$), Metrn1 ($p < 0,001$), показателям ОАС ($p < 0,001$), ООС ($p < 0,001$), ИОС ($p < 0,001$). Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем Metrn1, временем от начала боли в груди до поступления в больницу ($r = -0,345$, $p = 0,005$) и уровнем Tn-I ($r = -0,372$, $p = 0,002$). При пороговом значении Metrn1 $\leq 2,55$ нг/мл его чувствительность и специфичность составили 82,81% и 80,36% соответственно при дифференциации больных с ОИМ от здоровых людей [45].

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР

BDNF – высококонсервативный член семейства нейротрофинов [46]. BDNF является полипептидом размером от 100 до 150 аминокислотных остатков [46, 47]. BDNF экспрессируется преимущественно возбуждающими нейронами и сигналами через рецептор тропомиозин-ассоциированной киназы B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB),

который активирует фосфолипазу C, MAPK и внутриклеточные сигнальные каскады фосфатидинозитол-3-киназы [46, 47]. BDNF присутствует в центральной нервной системе (ЦНС), сердце, легких и печени [46, 47].

Мыши, лишенные BDNF, редко достигают зрелого возраста [48]. Экспрессия BDNF и TrkB снижалась в сердцах грызунов с СД [49]. Лечение BDNF увеличивало расход энергии у мышей с СД [50]. Концентрации BDNF снижались у больных СД 2-го типа [51, 52]. Согласно данным метаанализа (2 734 больных с СД и 6 004 контрольных лица), уровни BDNF в крови были значительно ниже у пациентов с СД по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,001$) [51]. Другой метаанализ (18 статей, 2 966 случаев СД 2-го типа и 3 580 контрольных лиц) продемонстрировал, что стандартизованная разница среднего (SMD) уровня BDNF была значительно ниже у пациентов с СД 2-го типа, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) [53].

BDNF способствует выживанию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сердца в позднем эмбриогенезе [46, 47]. Интрамиокардиальная инъекция BDNF индуцировала ангиогенез при ИМ [54]. BDNF значительно усиливал активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы и генерацию активных форм кислорода (АФК) в культивируемых гладкомышечных клетках артерий [55]. BDNF/TrkB уменьшает ишемическое повреждение сердца и апоптоз кардиомиоцитов [56]. BDNF способствует стабилизации сердечных артериол и капилляров [57]. Влияние BDNF при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена представлено на рис. 3.

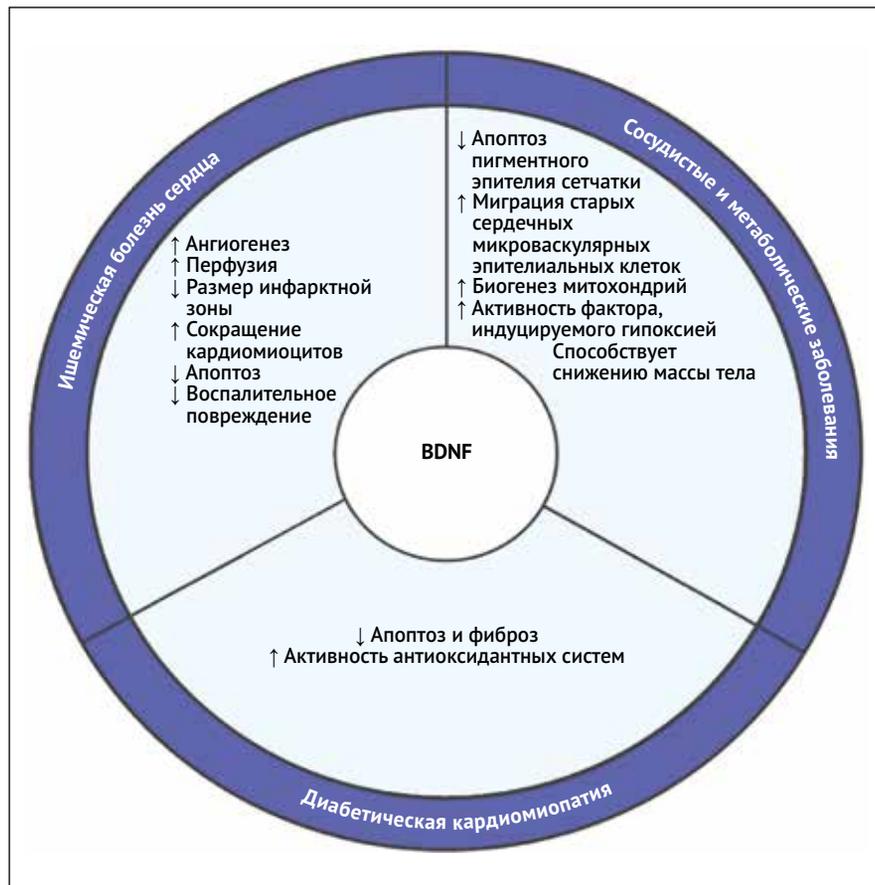
Yaneva-Sirakova T. et al. определяли концентрации в крови BDNF у 39 больных со значительным каротидным стенозом (КС) (контрольная группа – 39 человек без заболеваний СА). Отмечены статистически достоверно более низкие показатели BDNF при КС по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Концентрации BDNF до стентирования СА были значительно ниже, чем после операции ($p < 0,0001$). Концентрации BDNF через месяц после операции и в контрольной группе достоверно не различались ($p < 0,01$) [58].

Shobeiri P. et al. провели метаанализ, посвященный изучению BDNF в крови при ИБС (12 исследований, 1 422 случая ИБС, контрольная группа – 929 здоровых человек). Первоначальный анализ выявил тенденцию к низким уровням BDNF в группе ИБС по сравнению с контрольной группой (SMD = -0,41; 95% ДИ, -1,12 до 0,30; $p = 0,26$). После удаления выбросов разница достигла статистической значимости (SMD = -0,56; 95% ДИ, -0,93 до -0,19; $p < 0,01$). Данные этого метаанализа показали достоверно более низкие уровни BDNF у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми [59].

АПЕЛИН

Апелин – это нативный лиганд рецептора, сопряженный с G-белком. Он обладает положительным инотропным, противовоспалительным, антиапоптотическим эффектами [60, 61]. Семейство рецепторов, сопряженных с G-белком, сходно с рецептором ангиотензина II типа 1,

● **Рисунок 3.** Благоприятное влияние BDNF при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена
 ● **Figure 3.** The beneficial effects of BDNF on atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders



Примечание: BDNF – мозговой нейротрофический фактор.

но не имеет сродства с ангиотензином II [60, 61]. Апельин экспрессируется в сердце, сосудах, легких, жировой ткани, желудочно-кишечном тракте, ЦНС [60, 61]. Основные внутриклеточные сигнальные пути апельина – протеинкиназа B и внеклеточные сигнал-регулируемые киназы [62].

Апельин способствует «побурению» БЖТ, стимулирует усвоение глюкозы, повышает чувствительность к инсулину, регулирует липолиз и окисление жирных кислот [60, 63, 64]. Апельин усиливает синтез антиоксидантных и подавляет экспрессию прооксидантных ферментов, а также увеличивает окислительную способность митохондрий [65]. Апельин уменьшает уровень глюкозы у мышей с СД 2-го типа и/или ожирением [63].

Е. Onalan et al. установили, что уровни апельина в крови статистически достоверно значительно ниже у лиц с НТГ, метаболическим синдромом и СД 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми [66]. Метаанализ (16 исследований) представил доказательства достоверных ассоциаций апельина с наличием СД 2-го типа [67]. Другой метаанализ (14 исследований) показал связь апельина с ГСД [68].

Апельин улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [63]. Нокаут апельина у мышей с дефицитом аполипротеина приводил к усилению атеросклероза [69]. Апельин значительно улучшил стабильность бляшек за счет увеличения содержания коллагена, снизил инфильтрацию

воспалительных клеток и содержание АФК внутри бляшек у мышей [70]. Использование патча с микрочастицами, содержащими апельин, защищало мышью от сердечной дисфункции, вызванной ИМ [71]. Повышенная экспрессия апельина уменьшала апоптоз и окислительный стресс у крыс при ИРП [72].

X. Sun et al. анализировали связь уровня апельина в крови с наличием эктазии КА (ЭКА) (40 пациентов с ЭКА, 50 здоровых человек). Уровень апельина был достоверно ниже у пациентов с ЭКА. Апельин оказался независимым фактором риска ЭКА. Таким образом, апельин может оказывать влияние на развитие ЭКА [73].

Vabourou V. et al. изучали связь между уровнями апельина в крови и толщиной эпикардального жира (ТЭЖ) у пациентов со стабильной стенокардией и ОИМ. Снижение уровня апельина было очевидно в группах ОИМ и стабильной стенокардии по сравнению со здоровыми людьми (для обеих $p < 0,001$), особенно в группе ОИМ. Кроме того, была выявлена статистически достоверная отрицательная связь между уровнем апельина и оценкой по шкале Генсини, концентрациями КФК-МБ и Тп-Т [74].

Liu H. et al. определяли уровни апельина в крови у 120 пациентов с ИМСПСТ, которым было проведено первичное ЧКВ (период наблюдения 12 мес.). Более низкий уровень апельина был достоверно связан с более высоким уровнем ЛПНП, более высокими пиковыми уровнями КФК-МБ и Тп-1, количеством стенозированных КА и необходимостью в инотропной поддержке. Частота возникновения МАСЕ была достоверно выше в группе с низким уровнем апельина, чем в группе с высоким его уровнем. Низкий уровень апельина явился достоверным предиктором частоты возникновения МАСЕ. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что апельин можно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования МАСЕ после ЧКВ у пациентов с ИМСПСТ [75].

МИЦУГУМИН 53

В настоящее время определены три ключевых механизма регенерации, осуществляемых MG53: 1) восстановление клеточной мембраны, 2) противовоспалительный эффект, 3) обновление стволовых клеток [76, 77]. MG53 широко распространен в скелетных мышцах и сердце грызунов, но уровень его экспрессии очень низок в сердце человека [76, 77]. Сигнальные пути, которые связаны с регуляторной ролью MG53 в сердце: TGF- β , протеинкиназа V альфа, гликогенсинтаза киназа-3 бета и др. [76].

При нарушениях углеводного обмена роль MG53 неоднозначна [6]. Было высказано предположение, что повышенный уровень MG53 может привести к ИР за счет деградации субстрата первого инсулинового рецептора [6]. Несмотря на то что в двух публикациях сообщалось о повышении уровня MG53 у крыс с СД [78, 79], в большем числе работ не выявлена связь этого биомаркера с нарушениями углеводного обмена [80–83]. Согласно данным С. Philouze et al., MG53 не является важным регулятором передачи сигналов инсулина [84]. Клиническое исследование В. Andaç et al. не установило разницу концентраций MG53 между больными с СД 2-го типа и здоровыми людьми [85]. С. Bianchi et al. продемонстрировали, что MG53 не определяет профиль сердечно-сосудистого риска и не прогнозирует долгосрочную смертность у лиц с СД 2-го типа [86].

Повышенная экспрессия MG53 подавляла воспалительную реакцию и апоптоз кардиомиоцитов, вызванных гипоксией/реоксигенацией [87]. Лечение рекомбинантным человеческим MG53 защищало сердце от окислительного стресса за счет улучшения митохондриальной функции [88].

Н. Xie et al. анализировали уровни MG53 в крови при ИБС (205 контрольных пациентов, 222 пациента со стабильной ИБС и 212 пациентов с ОИМ). Уровни MG53 были повышены у пациентов со стабильной ИБС и были самыми высокими при ОИМ. MG53 значимо положительно коррелировал с баллами SYNTAX Score. Баллы по шкале GRACE также коррелировали с уровнями MG53. Полученные результаты свидетельствуют о значимом потенциале MG53 в качестве маркера при ИБС [89].

Н. Xie et al. оценивали прогностическое значение MG53 у пациентов ИМСПСТ. Концентрации MG53 в крови измерялись у 300 пациентов с ИМСПСТ (период наблюдения 3 года). Пациенты с более высокой концентрацией MG53 были старше и чаще страдали СД. Концентрации MG53 были достоверно связаны с ФВ ЛЖ, концентрациями предшественника мозгового натрийуретического пептида (ПМНУП) и Tn-I на исходном уровне. При значениях MG53 больше порогового значения (132,17 пг/мл) была выше вероятность возникновения МАСЕ. MG53 оказался значимым предиктором смерти от ССЗ ($p = 0,001$). Таким образом, MG53 – ценный биомаркер при ИМСПСТ [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном научном обзоре подчеркивается важность оценки миокинов. Согласно приведенным данным, миостатин, который оказывает негативное влияние на показатели углеводного обмена и ухудшает липидный

профиль, может найти свое применение в качестве отрицательного прогностического показателя при ИБС, СД, атеросклерозе и других ассоциированных клинических состояниях. Его значимость повышается, учитывая исследования, в которых продемонстрировано, что более высокие уровни миостатина независимо связаны с нарушениями углеводного обмена, его экспрессия обнаружена в зонах атеросклероза, его концентрации растут по мере утяжеления патологии. Немногочисленные, но весьма важные, на наш взгляд, данные о том, что подавление миостатина при ИМ улучшает восстановление сердца, представляют собой перспективное терапевтическое направление для изучения этого миокина. Концентрации миостатина, наряду с уровнями Tn-I, могут отражать повреждение миокарда при ОИМ. BDNF – это миокин, который традиционно рассматривается как неврологический маркер. Однако благодаря современным исследованиям показана целесообразность его определения при СД и ИБС. Благоприятное влияние BDNF на сердце и сосуды позволяет рассматривать его в роли терапевтической мишени. Определение уровня Metrnl, возможно, окажется полезным при СД 2-го типа, ИБС, при оценке риска атеросклероза и дисфункции эндотелия. Установлена диагностическая и прогностическая значимость иризина при ИБС и СД. Доказана связь апелина с НТГ, метаболическим синдромом, СД 2-го типа и ИБС. Благоприятное влияние апелина на состояние сердца и сосудов позволяет рассматривать данный маркер в качестве мишени лекарственных средств. MG53 показал свою актуальность в качестве биомаркера у пациентов с ИБС, однако влияние его на углеводный обмен неоднозначно. Комбинация MG53 с другими биологическими маркерами, например предшественником BDNF, возможно, повысит его прогностическое значение.

Важность отдельных миокинов как с научной точки зрения, так и с практической в вопросах патогенеза, диагностики и лечения атеросклероза и нарушений углеводного обмена очевидна. Вопросы, связанные с серийным тестированием описанных нами миокинов, в т. ч. и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении. Ожидается, что в ближайших крупных исследованиях будет доказано, что миокины могут стать важным дополнением к существующим методам диагностики. Контроль их уровня и экспрессии может оказаться эффективной стратегией для лечения пациентов, страдающих от атеросклероза и нарушений обмена углеводов. 

Поступила / Received 13.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2025
Принята в печать / Accepted 17.01.2025

Список литературы / References

- Deng P, Fu Y, Chen M, Wang D, Si L. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12939-023-01988-2>.
- Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(10):685–695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>.
- Алиева АМ, Теплова НВ, Батов МА, Воронкова КВ, Валиев РК, Шнахова ЛМ и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53–59. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>.
- Алиева АМ, Резник ЕВ, Пинчук ТВ, Аракелян РА, Валиев РК, Рахаев АМ и др. Фактор дифференцировки роста-15 как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(1):14–23. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23>.
Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, Arakelian RA, Valiev RK, Rakhaev AM et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) as a biological marker in heart

- failure. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2023;13(1):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23>.
5. Алиева АМ, Теплова НВ, Кисляков ВА, Воронкова КВ, Шнахова ЛМ, Валиев РК и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022;1(1):60–70. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.60-70>.
 6. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, Voronkova KV, Shnakhova LM, Valiev RK et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Therapy*. 2022;1(1):60–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.60-70>.
 7. Lyu JX, Guo DD, Song YC, Zhang MR, Ge FQ, Zhao J et al. Circulating Myokines as Novel Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(2):56. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2502056>.
 8. Knapp M, Supruniuk E, Górski J. Myostatin and the Heart. *Biomolecules*. 2023;13(12):1777. <https://doi.org/10.3390/biom13121777>.
 9. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life*. 2015;67(8):589–600. <https://doi.org/10.1002/iub.1392>.
 10. Wang H, Guo S, Gao H, Ding J, Li H, Kong X et al. Myostatin regulates energy homeostasis through autocrine- and paracrine-mediated microenvironment communication. *J Clin Invest*. 2024;134(16):e178303. <https://doi.org/10.1172/JCI178303>.
 11. Cheng J, Lee J, Liu Y, Wang Y, Duan M, Zeng Z. Effects of myostatin gene knockout on white fat browning and related gene expression in type 2 diabetic mice. *Adv Clin Exp Med*. 2024;33(6):609–617. <https://doi.org/10.17219/acem/171500>.
 12. Dichtel LE, Kimball A, Bollinger B, Scarff G, Gerweck AV, Bredella MA, Haines MS. Higher serum myostatin levels are associated with lower insulin sensitivity in adults with overweight/obesity. *Physiol Rep*. 2024;12(17):e16169. <https://doi.org/10.14814/phy2.16169>.
 13. Chung JO, Park SY, Chung DJ, Chung MY. Serum myostatin levels are positively associated with diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2020;34(7):107592. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107592>.
 14. Esposito P, Verzola D, Picciotto D, Cipriani L, Viazzi F, Garibotto G. Myostatin/Activin-A Signaling in the Vessel Wall and Vascular Calcification. *Cells*. 2021;10(8):2070. <https://doi.org/10.3390/cells10082070>.
 15. Castillero E, Akashi H, Najjar M, Ji R, Brandstetter LM, Wang C et al. Activin type II receptor ligand signaling inhibition after experimental ischemic heart failure attenuates cardiac remodeling and prevents fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(2):H378–H390. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00302.2019>.
 16. Lim S, McMahon CD, Matthews KG, Devlin GP, Elston MS, Conaglen JV. Absence of Myostatin Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ*. 2018;27(6):693–701. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.138>.
 17. Meloux A, Rochette L, Maza M, Bichat F, Tribouillard L, Cottin Y et al. Growth Differentiation Factor-8/Myostatin is a Predictor of Troponin I Peak and a Marker of Clinical Severity after Acute Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2019;9(1):116. <https://doi.org/10.3390/jcm9010116>.
 18. Wang S, Hu S, Pan Y. The emerging roles of irisin in vascular calcification. *Front Endocrinol*. 2024;15:1337995. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1337995>.
 19. Zhang T, Yi Q, Huang W, Feng J, Liu H. New insights into the roles of Irisin in diabetic cardiomyopathy and vascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116631. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116631>.
 20. Liu TY, Shi CX, Gao R, Sun HJ, Xiong XQ, Ding L et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci*. 2015;129(10):839–850. <https://doi.org/10.1042/CS20150009>.
 21. Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2016;48(10):644–652. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108730>.
 22. Hou Q, Song R, Zhao X, Yang C, Feng Y. Lower circulating irisin levels in type 2 diabetes mellitus patients with chronic complications: A meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(11):e21859. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21859>.
 23. Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, Song H, Zhang Y, Wu F et al. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low-density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0158038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158038>.
 24. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrativ stresses. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;87:138–47. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.07.015>.
 25. Moscoso I, Cebro-Márquez M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, Lage R. FNDC5/Irisin counteracts lipotoxic-induced apoptosis in hypoxic H9c2 cells. *J Mol Endocrinol*. 2019;63(2):151–159. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0125>.
 26. Zhang M, Xu Y, Jiang L. Irisin attenuates oxidized low-density lipoprotein impaired angiogenesis through AKT/mTOR/S6K1/Nrf2 pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):18951–18962. <https://doi.org/10.1002/jcp.28535>.
 27. Fu S, Xing G. Changes in Serum Irisin Levels and Their Significance in Carotid Atherosclerosis Associated with Obesity. *Altern Ther Health Med*. 2024;30(12):194–199. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38518138>.
 28. Guo W, Zhang B, Wang X. Lower irisin levels in coronary artery disease: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(1):61–69. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02663-3>.
 29. Tanveer Y, Saif U, Lim Y. Serum Irisin Levels Are Inversely Correlated with the Severity of Coronary Artery Disease Confirmed by Coronary Angiography: A Comparative Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023;15(7):e41475. <https://doi.org/10.7759/cureus.41475>.
 30. Ozturk D, Melekoglu A, Altinbilek E, Calik M, Kosem A, Kilci H et al. Association Between Serum Irisin Levels and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int J Gen Med*. 2023;16:1355–1362. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S403564>.
 31. Chai Q, Zhang W, Gao L, Yang Y, Xin S. Serum irisin correlates to the severity of acute myocardial infarction and predicts the postoperative major adverse cardiovascular events. *Biomol Biomed*. 2023;23(5):785–791. <https://doi.org/10.17305/bb.2023.8888>.
 32. Li Z, Gao Z, Sun T, Zhang S, Yang S, Zheng M et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Immunol*. 2023;14:1098570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1098570>.
 33. Dong WS, Hu C, Hu M, Gao YP, Hu YX, Li K et al. Metrnl: a promising biomarker and therapeutic target for cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):389. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01767-8>.
 34. Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, Miao CY. Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(12):1525–1530. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00529-9>.
 35. Hu W, Wang R, Sun B. Meteorin-Like Ameliorates β Cell Function by Inhibiting β Cell Apoptosis of and Promoting β Cell Proliferation via Activating the WNT/ β -Catenin Pathway. *Front Pharmacol*. 2021;12:627147. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627147>.
 36. Jung TW, Lee SH, Kim HC, Bang JS, Abd El-Aty AM, Hacımüftüoğlu A et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med*. 2018;50(9):1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0147-5>.
 37. Yao C, Zhang H, Wang L, Li J. Correlation of serum Meteorin-like (Metrnl) level with type 2 diabetic peripheral neuropathy. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01616-2>.
 38. Fadaei R, Dadmanesh M, Moradi N, Ahmadi R, Shokohi Nahrkhalaji A, Aghajani H et al. Serum levels of subfatin in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with vascular adhesion molecules. *Arch Physiol Biochem*. 2020;126(4):335–340. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1538248>.
 39. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum Meteorin like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.026>.
 40. Reboll MR, Klede S, Taft MH, Cai CL, Field LJ, Lavine KJ et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase. *Science*. 2022;376(6599):1343–1347. <https://doi.org/10.1126/science.abn3027>.
 41. Xu L, Cai Y, Wang Y, Xu C. Meteorin-Like Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury-Induced Cardiomyocytes Apoptosis by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress via Activation of AMPK-PAK2 Signaling in H9C2 Cells. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924564. <https://doi.org/10.12659/msm.924564>.
 42. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204180>.
 43. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum Meteorin like concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.026>.
 44. Miao ZW, Wang N, Hu WJ, Zheng SL, Wang DS, Chang FQ et al. Chronic vascular pathogenesis results in the reduced serum Metrnl levels in ischemic stroke patients. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(5):914–925. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01204-5>.
 45. Liu ZX, Ji HH, Yao MP, Wang L, Wang Y, Zhou P et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(1):271–280. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13915>.
 46. Giden R, Yasak IH. Meteorin-like protein decreases in acute coronary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):208–214. https://doi.org/10.26355/eurev_202301_30873.
 47. Albini M, Krawczun-Rygmaczewska A, Cesca F. Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor. *Neurosci Res*. 2023;197:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2023.02.001>.
 48. Harvey T, Rios M. The Role of BDNF and TrkB in the Central Control of Energy and Glucose Balance: An Update. *Biomolecules*. 2024;14(4):424. <https://doi.org/10.3390/biom14040424>.

48. Ernfors P, Lee K-F, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature*. 1994;368(6467):147–150. <https://doi.org/10.1038/368147a0>.
49. Sefidgari-Abrasi S, Roshangar L, Karimi P, Morshedi M, Rahimiyan-Heravan M, Saghafi-Asl M. From the gut to the heart: L. plantarum and inulin administration as a novel approach to control cardiac apoptosis via 5-HT_{2B} and TrkB receptors in diabetes. *Clin Nutr*. 2021;40(1):190–201. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.004>.
50. Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, Yamanaka M, Tajiri M, Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(3):185–191. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/dmrr.290>.
51. Chan CB, Ahuja P, Ye K. Developing Insulin and BDNF Mimetics for Diabetes Therapy. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(24):2188–2204. <https://doi.org/10.2174/1568026619666191010160643>.
52. Moosaie F, Mohammadi S, Saghazadeh A, Dehghani Firouzabadi F, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2023;18(2):e0268816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268816>.
53. He WL, Chang FX, Wang T, Sun BX, Chen RR, Zhao LP. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in type 2 diabetes mellitus patients and its association with cognitive impairment: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024;19(4):e0297785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297785>.
54. Liu Y, Sun L, Huan Y, Zhao H, Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. *J Surg Res*. 2006;136(1):85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.04.034>.
55. Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T et al. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;112(14):2114–2120. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.476903>.
56. Hang P, Zhao J, Cai B, Tian S, Huang W, Guo J et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents. *Int J Biol Sci*. 2015;11(5):536–545. <https://doi.org/10.7150/ijbs.10754>.
57. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000;127(21):4531–4540. <https://doi.org/10.1242/dev.127.21.4531>.
58. Yaneva-Sirakova T, Traykov L, Karamfiloff K, Petrov I, Hristova J, Vassilev D. Neurotrophins in carotid atherosclerosis and stenting. *Ann Med*. 2023;55(1):335–341. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2163052>.
59. Shobeiri P, Behnosh AH, Khalaji A, Teixeira AL, Rezaei N. Peripheral Levels of the Brain-Derived Neurotrophic Factor in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Tehran Heart Cent*. 2023;18(4):244–255. <https://doi.org/10.18502/jthc.v18i4.14823>.
60. Chapman FA, Maguire JJ, Newby DE, Davenport AP, Dhaun N. Targeting the apelin system for the treatment of cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(17):2683–2696. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad171>.
61. Liu W, Yan J, Pan W, Tang M. Apelin/ELABELA-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):243. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.07>.
62. Loukas N, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Stavros S, Machairiotis N, Fotiou A et al. Decoding Apelin: Its Role in Metabolic Programming, Fetal Growth, and Gestational Complications. *Children*. 2024;11(10):1270. <https://doi.org/10.3390/children11101270>.
63. Varra FN, Varras M, Varra VK, Theodosis-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediated treatment options. *Mol Med Rep*. 2024;29(6):95. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13219>.
64. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Price MS, Elrayess MA. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance. *Inflammation*. 2022;45(1):31–44. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>.
65. Fibbi B, Marroncin G, Naldi L, Peri A. The Yin and Yang effects of the apelinergic system in oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4745. <https://doi.org/10.3390/ijms24054745>.
66. Onalan E, Yakar B, Barım AO, Gursu MF. Serum apelin and resistin levels in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Endokrynol Pol*. 2020;71(4):319–324. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0024>.
67. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khanjari S, Haghani K, Darabi S. Elevated blood apelin levels in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:43–53. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.012>.
68. Pérez-López FR, Wu JN, Yao L, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Varikasuvu SR. Apelin levels in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus: a collaborative systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(10):803–812. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2114450>.
69. Chun HJ. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *Clin Invest*. 2008;118(10):3343–3354. <https://doi.org/10.1172/jci34871>.
70. Fraga-Silva RA, Seeman H, Montecucco F, da Silva AR, Burger F, Costa-Fraga FP et al. Apelin-13 treatment enhances the stability of atherosclerotic plaques. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(3):e12891. <https://doi.org/10.1111/eci.12891>.
71. Tang L, Qiu H, Xu B, Su Y, Nyarige V, Li P et al. Microparticle Mediated Delivery of Apelin Improves Heart Function in Post Myocardial Infarction Mice. *Circ Res*. 2024;135(7):777–798. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.324608>.
72. Han R, Huang H, Zhu J, Jin X, Wang Y, Xu Y, Xia Z. Adipokines and their potential impacts on susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetes. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):372. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02357-w>.
73. El Wakeel MES, Ahmad IH, Mohammed MA, Ali SMO, El Wahab MKA, Shipl WM. Correlation of serum apelin level with carotid intima-media thickness and insulin resistance in a sample of Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci*. 2022;27:13. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_675_20.
74. Babapour B, Doustkamí H, Avesta L, Kiamehr P, Aslani MR. Negative association of apelin plasma levels with epicardial fat thickness in patients with stable angina and acute myocardial infarction: A case-control study. *J Res Med Sci*. 2024;29:26. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_478_22.
75. Liu HT, Chen M, Yu J, Li WJ, Tao L, Li Y et al. Serum apelin level predicts the major adverse cardiac events in patients with ST elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Medicine*. 2015;94(4):e449. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000449>.
76. Zhong W, Benissan-Messan DZ, Ma J, Cai C, Lee PHU. Cardiac effects and clinical applications of MG53. *Cell Biosci*. 2021;11(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00629-x>.
77. Liu SM, Zhao Q, Li WJ, Zhao JQ. Advances in the Study of MG53 in Cardiovascular Disease. *Int J Gen Med*. 2023;16:6073–6082. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s435030>.
78. Qi J, Yang B, Ren C, Fu J, Zhang J. Swimming exercise alleviated insulin resistance by regulating tripartite motif family protein 72 expression and AKT signal pathway in Sprague-Dawley rats fed with high-fat diet. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1564386. <https://doi.org/10.1155/2016/1564386>.
79. Reddy SS, Shruthi K, Prabhakar YK, Sailaja G, Reddy GB. Implication of altered ubiquitin-proteasome system and ER stress in the muscle atrophy of diabetic rats. *Arch Biochem Biophys*. 2018;639:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.12.015>.
80. Ma H, Liu J, Bian Z, Cui Y, Zhou X, Zhang B et al. Effect of metabolic syndrome on mitsugumin 53 expression and function. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0124128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124128>.
81. Zabielski P, Lanza IR, Gopala S, Heppelmann CJ, Bergen HR 3rd, Dasari S, Nair KS. Altered Skeletal Muscle Mitochondrial Proteome as the Basis of Disruption of Mitochondrial Function in Diabetic Mice. *Diabetes*. 2016;65(3):561–573. <https://doi.org/10.2337/db15-0823>.
82. Yi JS, Park JS, Ham YM, Nguyen N, Lee NR, Hong J et al. MG53-induced IRS-1 ubiquitination negatively regulates skeletal myogenesis and insulin signalling. *Nat Commun*. 2013;4:2354. <https://doi.org/10.1038/ncomms3354>.
83. Ma LL, Kong FJ, Guo JJ, Zhu JB, Shi HT, Li Y et al. Hypercholesterolemia Abrogates Remote Ischemic Preconditioning-Induced Cardioprotection: Role of Reperfusion Injury Salvage Kinase Signals. *Shock*. 2017;47(3):363–369. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000737>.
84. Philouze CTS, Cremers B, Caliez A, Lamarche G, Bernard C, Provost N, Delerive P. MG53 is not a critical regulator of insulin signaling pathway in skeletal muscle. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0245179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245179>.
85. Andaç B, Özgün E, Bülbül BY, Çolak SY, Okur M, Yekdeç AC et al. Association of MG53 with presence of type 2 diabetes mellitus, glycemic control, and diabetic complications. *PLoS ONE*. 2023;18(9):e0291333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291333>.
86. Bianchi C, Vaccaro O, Distaso M, Franzini L, Raggi F, Solini A. MG53 does not mark cardiovascular risk and all-cause mortality in subjects with type 2 diabetes: A prospective, observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;204:110916. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110916>.
87. Wang Y, Zhou H, Wu J, Ye S. MG53 alleviates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury by succinylation and ubiquitination modification. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2271196. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2271196>.
88. Gumper-Fedus K, Park KH, Ma H, Zhou X, Bian Z, Krishnamurthy K et al. MG53 preserves mitochondrial integrity of cardiomyocytes during ischemia reperfusion-induced oxidative stress. *Redox Biology*. 2022;54:102357. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102357>.
89. Xie H, Wang Y, Zhu T, Feng S, Yan Z, Zhu Z et al. Serum MG53/TRIM72 Is Associated With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020;11:617845. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.617845>.
90. Xie H, Yan Z, Feng S, Zhu T, Zhu Z, Ni J et al. Prognostic Value of Circulating MG53 Levels in Acute Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:596107. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.596107>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.М. Алиева**
 Написание текста – **А.М. Алиева, И.Е. Байкова, А.М. Рахаев**
 Обзор литературы – **А.Б. Султангалиева, А.О. Асанов, А.А. Мусукаев**
 Анализ материала – **А.Б. Султангалиева, А.О. Асанов, А.А. Мусукаев**
 Редактирование текста – **М.Ф. Ахмедова, А.А. Меликулов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Г. Никитин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Amina M. Alieva**
 Text development – **Amina M. Alieva, Irina E. Baykova, Alik M. Rahaev**
 Literature review – **Albina B. Sultangalieva, Alim O. Asanov, Azret A. Musukaev**
 Material analysis – **Albina B. Sultangalieva, Alim O. Asanov, Azret A. Musukaev**
 Editing – **Madina F. Akhmedova, Alisher A. Melikulov**
 Approval of the final version of the article – **Igor G. Nikitin**

Информация об авторах:

Алиева Амина Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>; SPIN-код: 2749-6427; amisha_alieva@mail.ru

Байкова Ирина Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>; SPIN-код: 3054-8884; 1498553@mail.ru

Ахмедова Мадина Фатхуллаевна, к.м.н., врач-кардиолог, Многопрофильный медицинский центр АКФА MEDLINE; 100211, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Кичик Халка Юли, д. 5а; <https://orcid.org/0000-0002-6184-6742>; drmadina@yandex.ru

Меликулов Алишер Алмардонович, д.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург, Многопрофильный медицинский центр АКФА MEDLINE; 100211, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Кичик Халка Юли, д. 5а; <https://orcid.org/0000-0002-5164-9702>; melikulov.alisher@yandex.ru

Султангалиева Альбина Булатовна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>; albina_sult_2002@mail.ru

Рахаев Алик Магомедович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>; SPIN-код: 5166-8100; alikrahaev@yandex.ru

Асанов Алим Орусбиевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0000-2507-4530>; SPIN-код: 1551-1342; asal2000@mail.ru

Мусукаев Азрет Алимович, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0003-7010-4470>; azret.musukaev@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; SPIN-код: 7284-3749; igor.nikitin.64@mail.ru

Information about the authors:

Amina M. Alieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>; amisha_alieva@mail.ru

Irina E. Baykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>; 1498553@mail.ru

Madina F. Akhmedova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, AKFA MEDLINE Multidisciplinary Medical Center; 5a, Kichik Khalka Yuli St., Tashkent, 100211, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0002-6184-6742>; drmadina@yandex.ru

Alisher A. Melikulov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, AKFA MEDLINE Multidisciplinary Medical Center; 5a, Kichik Khalka Yuli St., Tashkent, 100211, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0002-5164-9702>; melikulov.alisher@yandex.ru

Albina B. Sultangalieva, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>; albina_sult_2002@mail.ru

Alik M. Rahaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases, Obstetrics and Gynecology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>; alikrahaev@yandex.ru

Alim O. Asanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2507-4530>; asal2000@mail.ru

Azret A. Musukaev, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7010-4470>; azret.musukaev@mail.ru

Igor G. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; igor.nikitin.64@mail.ru