Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018

47

**II. MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL SCIENCES**

**DOI 10.26886/2414-634X.2(21)2018.4**

**UDC: 616.127-005.8: 616-078**

**THE STUDY OF FABP4 AND CTRP3 IN DIAGNOSTICS OF ACUTE**

**MYOCARDIAL INFARCTION WITH COMPLEX OBESITY AND 2 TYPE**

**DIABETES MELLITUS**

**M. Koteliukh, PhD in Medical Sciences**

Kharkiv national medical university, Ukraine, Kharkiv

*The article deals with the development of acute myocardial infarction*

*with concomitant obesity and type 2 diabetes mellitus. The pathogenetic*

*roles of FABP4 and CTRP3 - regulatory proteins involved in regulation of*

*adipogenesis, insulin response, and the development of acute myocardial*

*infarction with concomitant obesity and type 2 diabetes are presented. It is*

*proposed to consider FABP4 and CTRP3 as new markers of*

*development and the course of acute myocardial infarction with*

*concomitant obesity and type 2 diabetes.*

*Keywords: protein, humoral indicators, insulin resistance,*

*cardiovascular diseases.*

*кандидат медичних наук, Котелюх М. Ю. Вивчення FABP4 та*

*CTRP3 в діагностиці гострого інфаркту міокарда з супутнім*

*ожирінням і цукровим діабетом 2 типу* ***/*** *Харківський національний*

*медичний університет, Україна, м. Харків*

*У статті розглядаються питання розвитку гострого*

*інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2*

*типу. Наводяться патогенетичні ролі FABP4 та CTRP3 –*

*регуляторних білків, які беруть участь у регулюванні адипогенезу,*

*відповіді на інсулін та в розвитку гострого інфаркту міокарда з*

*супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу. Пропонуються*

Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018

48

*для розгляду FABP4 та CTRP3 в якості нових маркерів розвитку*

*та перебігу гострого інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і*

*цукровим діабетом 2 типу.*

*Ключові слова: білок, гуморальні показники,*

*інсулінорезистентність, кардіо-васкулярні захворювання.*

**Постановка проблеми.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) займає

відоме місце серед серцево-судинних захворювань і є однією з

провідних причин інвалідності та смертності населення в країнах

західної Європи та в Україні [1, c.197-202].

Згідно даних ВООЗ смертність від ІХС кожного року складає 7,4

млн. або 31% всіх випадків смертності [4]. Захворюваність на ІХС в

Україні складає 1905,38 на 100 тис. населення порівняно з

Європейським регіоном (718,52 на 100 тис. населення) [4; 6].

Відомо, перебіг та прогноз ІХС залежить від наявності

коморбідної патології. Істотними чинниками, що обумовлюють

несприятливий перебіг ІХС є ожиріння й цукровий діабет 2 типу (ЦД 2

типу). По даним ВООЗ, у 2016 році близько 13% дорослого

населення планети (11% чоловіків і 15% жінок) страждають ожирінням

[2]. На сьогодні 422 млн. (8,5% серед дорослого населення) людей

хворіють на цукровий діабет, більшість яких складає ЦД 2 типу [3].

Розповсюдженість ЦД в Україні складає 1380047 осіб. Отже,

глобальними проблемами не лише в Україні, а й у всьому світі є

ожиріння й ЦД 2 типу [2; 3; 6].

У хворих на інфаркт міокарду (ІМ) з супутнім ожирінням та ЦД 2

типу ризик смертності підвищується. Ускладнення ІМ у хворих з

супутнім з ожирінням і ЦД 2 типу – актуальні питання внутрішньої

медицини [10, с. 1523-1527; 14, с. 1083-1092]. Не дивлячись на

Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018

49

численні дослідження, гуморальні механізми розвитку ІМ з

коморбідною патологією залишаються дискутабельними питаннями.

На сьогоднішній день існує багато питань, що потребують

детального розгляду для нового оцінювання діагностики ІМ у хворих із

супутнім ожирінням й ЦД 2 типу.

**Мета статті** – дослідити патогенетичну роль гуморальних

показників: FABP4 та CTRP3 та застосування їх в діагностиці гострого

інфаркту міокарда з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу.

Протягом останнього десятиліття накопичуються свідчення

інтеграції метаболічних та запальних шляхів розвитку метаболічного

синдрому. Речовина, що зв'язує жирну кислоту 4 (FABP4), також

відома як адипоцит FABP (A-FABP) або aP2, переважно виражається

в адипоцитах і макрофагах і відіграє важливу роль у розвитку

резистентності до інсуліну та атеросклерозу. Незважаючи на

відсутність типового секреторного сигнального пептиду, показано, що

FABP4 виділяється з адипоцитів у некласичному шляху, пов'язаному з

ліполізом, можливо, що діє як адипокін. Підвищення циркулюючого

рівня FABP4 пов'язане з ожирінням, резистентністю до інсуліну,

цукровим діабетом, гіпертонією, дисфункцією серця, атеросклерозом

та серцево-судинними випадками. Крім того, неможливо виявити

ектопічну експресію та функцію FABP4 у кількох типах клітин та

тканин. Вчені обговорюють значну роль FABP4 в патофізіологічному

розумінні та її корисність як біомаркера метаболічних та серцево-

судинних захворювань [12, с. 23-33].

Дослідження вчених показало значну кореляцію між

циркулюючими FABP4 і норадреналіном під час проведення

тренувальних випробувань. Разом з тим, що FABP4 виділяється з

адипоцитів за допомогою β-адренергічних опосередкованих

ліполітичних механізмів [16, c. 896-902].

Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018

50

Вчені за допомогою імуногістохімічних аналізів виявили, що

FABP4 виражається в макрофагах в межах коронарних

атеросклеротичних бляшок та епікардію/периваскулярного жиру у

випадках аутопсії та макрофагів у тромбі, що покриває розрив

коронарних бляшок у зразках тромбектомії у пацієнтів з ІМ. Автори

підтвердили, що FABP4 виділяється з макрофагів та адипоцитів,

культивованих in vitro. Екзогенний FABP4 впливають на макрофаги та

людські коронарні артерії, які отримують із клітин гладкої мускулатури

та ендотеліальних клітин in vitro. Лікування клітин рекомбінантним

FABP4 значно збільшують експресію генів запальних маркерів

залежно від дози. Нарешті, вчені виміряли рівень сироваткового

FABP4 в аорті та коронарних синусах з підозрою або відомою

хворобою коронарної артерії. Оцінка коронарного стенозу розглянута

за допомогою модифікованої оцінки Gensini, слабо корелювала з

FABP4 виявленої в коронарних синусах, але не корелювала з FABP4

виявленої в аорті. Сильніше кореляція спостерігалась для

співвідношення між базою коронарного стенозу та коронарною вено-

артеріальною різницею рівня FABP4, що свідчить про локальну

продукцію FABP4 під час коронарного кровообігу в серці. Аналіз

дослідження показав, що FABP4 був незалежним предиктором

виразності коронарного стенозу після коригування традиційних

факторів ризику [12, с. 23-33].

Вчені [9, c. 74-81] виявили відмінності в експресії генів між

макрофагами, виділеними з стабільних та розривів атероматичних

бляшок людини. Результати свідчать про залучення FABP4 та

лептину в прогресуванні атеросклерозу та розриві бляшки та

вважають, що зниження регуляції сигналів PPAR / адипоцитокіну в

бляшках може мати терапевтичний потенціал.

Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018

51

Білок FABP4, також відомий як aP2 виражений в основному в

адипоцитах і мієлоїдних клітинах nf причетний до розвитку

інсулінорезистентності і атеросклерозу. Білок FABP4 – є головний

регулятор адипогенезу і чутливий до інсуліну. Пригнічення PPARg

білка у вісцеральному жирі може пояснити представлену роль FABP4

у розвиток захворювань, пов'язаних з ожирінням, включаючи

резистентність до інсуліну, діабет та атеросклероз [15, с. 900-911].

Вчені повідомляють, що FABP4 також виражається в

кардіоміоцитах і відіграє важливу роль у регуляції функції серця. На

експериментальній моделі FABP4 впливав на гіпертрофію серця під

посиленням при перевантаженні тиском. Циркулюючий рівень FABP4

є незалежним маркером ризику серця, а екзогенний FABP4,

секретований жировою тканиною або макрофагами, може

пригнічувати скорочення кардіоміоцитів і може безпосередньо

регулювати серцеву функцію. Отже, інгібування FABP4 в організмі

людини може виявити позитивний вплив на гіпертрофію серця та

серцеві події, пов'язані з препаратами агоніста PPARγ [8].

Рівень FABP4 при атеросклеротичних ураженнях пов'язаний з

нестабільним фенотипом бляшки та підвищеним ризиком серцево-

судинні події під час спостереження. Окрім ризику несприятливих

майбутніх серцево-судинних подій, результати дослідження

підтверджують актуальність вивчення антагоністів FABP4 як

потенційного фармацевтичного втручання для лікування

прогресування атеросклеротичного захворювання [19, с. 1758–1768 ].

Вченими визначено, що FABP4 асоціюється з

антропометричними параметрами, атерогенними параметрами і

інсулінорезистентністю у жінок із ожирінням [7, с. 723-730].

Білок CTRP3 (C1q/TNF-related protein-3) – відомий як картдусін

або картонектин – стимулює вивільнення адипонектину та резистину,

Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018

52

служить регулятором секреції адипонектину від адипоцитів [18, с.

1481-1486; 17, с. 3159-3169]. Цікаво, що CTRP3 стимулює

проліферацію та міграцію ендотеліальних клітин [11, с. 5267-5278].

Адипокіни беруть участь у регуляції метаболізму глюкози, ліпідів,

ліпопротеїдів, сигнальному шляху до інсуліну, запалення та

взаємодіють з патогенезом ЦД 2 типу та серцево-судинними

захворюваннями [12, с. 23-33]. Проте, залишаться невідомим роль

CTRP3 в процесі реваскуляризації в пограничних зонах інфаркту

після ГІМ. Адипокін CTRP3 може функціонувати як посередник в

процесі ремоделювання після інфаркту міокарда і представляє

наукову зацікавленість.

Циркулюючі рівні CTRP3 суттєво знижуються в пацієнтів із

ожирінням та гіпертонічним тиском. Білок CTRP3 тісно пов'язаний з

інсулінорезистентністю, гліколіпідним обміном та статтю. Він може

відігравати істотну патофізіологічну роль у механізмі ожиріння та

гіпертонії. Вчені спостерігали тісні зв'язки між CTRP3,

інсулінорезистентності та артеріальною гіпертонією, а також

системним хронічним запаленням, але молекулярні механізми між

цими відносинами вимагають підтвердження в майбутніх

дослідженнях. Адипокін CTRP3 має серцево-захисні властивості, а

рівень його циркуляції знижується при ожирінні та у хворих з

підвищеним артеріальним тиском і зворотньо пов’язаний з

параметрами інсулінорезистентності [20]. Вчені засвідчують, що

рівень CTRP3 має негативний зв'язок з рівнями лептину [13, с. 691–

701].

**Висновки.** Отже, подальше вивчення FABP4 and CTRP3

заслуговує особливу увагу та можливість їх використання як

предикторів несприятливого перебігу при гострому інфаркті міокарда

з супутнім ожирінням і цукровим діабетом 2 типу.

Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018

53

***Література:***

*1. Іпатов А. В., Лисунець О. М. та ін. Первинна інвалідність*

*внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015-2016*

*рр.) // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т.21, № 2 (82), Ч.1. –*

*С.197-202.*

*2. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ.*

*Октябрь 2017г. Электронный ресурс:*

*http://www.who.int/mediacentre/factsheets fs311/ru/*

*3. Сахарный диабет Информационный бюллетень ВОЗ. Ноябрь*

*2016г. Электронный ресурс:*

*http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/*

*4. Сердечно-сосудистые заболевания Информационный бюллетень*

*ВОЗ № 317. Январь 2015г. Электронный ресурс:*

*http://www.who.int/mediacentre/ factsheets/fs317/ru/*

*5. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В.*

*Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы*

*российский // Кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 63-*

*71.*

*6. Центр медичної статистики МОЗ України, 2017. Електронний*

*ресурс: http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html*

*7. Aneta Mankowska-Cyl, Magdalena Krintus, Grazyna Sypniewska AFABP*

*and its association with atherogenic risk profile and insulin*

*resistance in young overweight and obese women // Biomarkers Med. –*

*2013. – Vol. 7(5). – P. 723-730.*

*8. Ji Zhang, Congzhen Qiao et al. Cardiomyocyte Overexpression of*

*FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy //*

*PLoS ONE. – Vol. – 11(6). Electronic resource:*

*http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/ journal.pone.0157372*

*Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018*

*54*

*9. Lee K. et al. Increased expression of fatty acid binding protein 4 and*

*leptin in resident macrophages characterises atherosclerotic plaque*

*rupture // Atherosclerosis. 2013. – Vol. 226, Issue 1. – P. 74-81.*

*10. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in*

*heart failure patients // Intern Med. – 2011. – Vol. 50 (15). – P. 1523-*

*1527.*

*11. Kopp A, Bala M. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and*

*endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue //*

*Endocrinology. – 2010. – Vol. 151 (11). – P.5267-5278.*

*12. Masato Furuhashi et al. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4):*

*Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic*

*and Cardiovascular Diseases // Cardiology. – 2014. – Vol.8 (s3). – P. 23-*

*33.*

*13. Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3),*

*a novel adipokine that regulates hepatic glucose output // Journal of*

*Biological Chemistry. – 2010. – Vol. 285(51). – P. 691–701.*

*14. Reges O, Leibowitz M et al. Diabetes control: Incidence of acute*

*myocardial infarction and all-cause mortality among patients with 3-6*

*years' disease duration // Eur J Prev Cardiol. – 2017. – Vol.24(10). – P.*

*1083-1092.*

*15. Tali Garin-Shkolnik et al. FABP4 Attenuates PPARg and Adipogenesis*

*and Is Inversely Correlated With PPARg in Adipose Tissues // Diabetes. –*

*2014. – Vol. 63. – P. 900-911.*

*16. Tatsuya Iso Hiroaki Sunaga et al. Serum levels of fatty acid binding*

*protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following*

*exercise // Clinical Biochemistry. – 2017. –Vol. 50, Issues 16–17. – P.*

*896-902.*

*17. Wei Yi, Yang Sun et al. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-*

*3, a Newly Identified Adipokine, Is a Novel Antiapoptotic, Proangiogenic,*

*Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018*

*55*

*and Cardioprotective Molecule in the Ischemic Mouse Heart // Circulation.*

*– 2012. –Vol.125. – P.3159-3169.*

*18. Wölfing B, Buechler C. et al. Effects of the new C1q/TNF-related*

*protein (CTRP-3) «cartonectin» on the adipocytic secretion of adipokines//*

*Obesity (Silver Spring). – 2008. –Vol.16(7). – P.1481-1486.*

*19. Wouter Peeters et al. Adipocyte fatty acid binding protein in*

*atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is*

*predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events // European*

*Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. –P. 1758–1768.*

*20. Wuquan Deng et al. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels*

*are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated*

*with parameters of insulin resistance // Diabetology & Metabolic*

*Syndrome. 2015. Vol. 7. Available at:*

*https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-015-0029-0*

***References:***

*1. Ipatov A. V., Lysunets O. M. ta in. Pervynna invalidnist vnaslidok*

*providnykh khvorob systemy krovoobihu v Ukraini (2015-2016 rr.) //*

*Bukovynskyi medychnyi visnyk. – 2017. – Т.21, № 2 (82), Сh.1. – S.197-*

*202.*

*2. Ozhirenie i izbytochnyy ves. Informatsionnyy byulleten VOZ. Oktyabr*

*2017g. Elektronnyy resurs: http://www.who.int/mediacentre/factsheets*

*fs311/ru/*

*3. Sakharnyy diabet Informatsionnyy byulleten VOZ. Noyabr 2016g.*

*Elektronnyy resurs: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/ru/*

*4. Serdechno-sosudistye zabolevaniya Informatsionnyy byulleten VOZ №*

*317. Yanvar 2015g. Elektronnyy resurs: http://www.who.int/mediacentre/*

*factsheets/fs317/ru/*

*Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018*

*56*

*5. Chumakova G. A., Veselovskaya N. G., Gritsenko O. V., Ott A. V.*

*Metabolicheskiy sindrom: slozhnye i nereshennye problemy rossiyskiy //*

*Kardiologicheskiy zhurnal. – 2014. – № 3 (107). – S. 63-71.*

*6. Tsentr medichnoї statistiki MOZ Ukraїni, 2017. Yelektronniy resurs:*

*http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html*

*7. Aneta Mankowska-Cyl, Magdalena Krintus, Grazyna Sypniewska AFABP*

*and its association with atherogenic risk profile and insulin*

*resistance in young overweight and obese women // Biomarkers Med. –*

*2013. – Vol. 7(5). – P. 723-730.*

*8. Ji Zhang, Congzhen Qiao et al. Cardiomyocyte Overexpression of*

*FABP4 Aggravates Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy //*

*PLoS ONE. – Vol. – 11(6). Electronic resource:*

*http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/ journal.pone.0157372*

*9. Lee K. et al. Increased expression of fatty acid binding protein 4 and*

*leptin in resident macrophages characterises atherosclerotic plaque*

*rupture // Atherosclerosis. 2013. – Vol. 226, Issue 1. – P. 74-81.*

*10. Lian W, Gu X, Qin Y, Zheng X. Elevated plasma levels of adropin in*

*heart failure patients // Intern Med. – 2011. – Vol. 50 (15). – P. 1523-*

*1527.*

*11. Kopp A, Bala M. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and*

*endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue //*

*Endocrinology. – 2010. – Vol. 151 (11). – P.5267-5278.*

*12. Masato Furuhashi et al. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4):*

*Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic*

*and Cardiovascular Diseases // Cardiology. – 2014. – Vol.8 (s3). – P. 23-*

*33.*

*13. Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3),*

*a novel adipokine that regulates hepatic glucose output // Journal of*

*Biological Chemistry. – 2010. – Vol. 285(51). – P. 691–701.*

*Innovative solutions in modern science № 2(21), 2018*

*57*

*14. Reges O, Leibowitz M et al. Diabetes control: Incidence of acute*

*myocardial infarction and all-cause mortality among patients with 3-6*

*years' disease duration // Eur J Prev Cardiol. – 2017. – Vol.24(10). – P.*

*1083-1092.*

*15. Tali Garin-Shkolnik et al. FABP4 Attenuates PPARg and Adipogenesis*

*and Is Inversely Correlated With PPARg in Adipose Tissues // Diabetes. –*

*2014. – Vol. 63. – P. 900-911.*

*16. Tatsuya Iso Hiroaki Sunaga et al. Serum levels of fatty acid binding*

*protein 4 and fat metabolic markers in relation to catecholamines following*

*exercise // Clinical Biochemistry. – 2017. –Vol. 50, Issues 16–17. – P.*

*896-902.*

*17. Wei Yi, Yang Sun et al. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-*

*3, a Newly Identified Adipokine, Is a Novel Antiapoptotic, Proangiogenic,*

*and Cardioprotective Molecule in the Ischemic Mouse Heart // Circulation.*

*– 2012. –Vol.125. – P.3159-3169.*

*18. Wölfing B, Buechler C. et al. Effects of the new C1q/TNF-related*

*protein (CTRP-3) «cartonectin» on the adipocytic secretion of adipokines//*

*Obesity (Silver Spring). – 2008. –Vol.16(7). – P.1481-1486.*

*19. Wouter Peeters et al. Adipocyte fatty acid binding protein in*

*atherosclerotic plaques is associated with local vulnerability and is*

*predictive for the occurrence of adverse cardiovascular events // European*

*Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 1758–1768.*

*20. Wuquan Deng et al. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels*

*are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated*

*with parameters of insulin resistance // Diabetology & Metabolic*

*Syndrome. 2015. Vol. 7. Available at:*

*https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-015-0029-0*\_\_