

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Алиева А.М.¹, Резник Е.В.¹, Теплова Н.В.¹, Рахаев А.М.², Эльмурзаева Д.А.², Котикова И.А.¹, Никитин И.Г.¹

РОЛЬ АДРОПИНА ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕТАБОЛИЗМА И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Министерства науки и высшего образования России, 360004, Нальчик, Россия

Несмотря на значительные достижения медицины сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всем мире. Очень актуальной задачей является поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помочь ранней диагностике заболеваний сердца, служить инструментом оценки эффективности лечения, выступить в роли прогностического маркера и критерия стратификации риска. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки адропина. Ожидается, что дальнейшие научные и клинические исследования продемонстрируют возможность его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии адропина, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; биологические маркеры; биомаркер; метаболизм; адропин; обзор.

Для цитирования: Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Рахаев А.М., Эльмурзаева Д.А., Котикова И.А., Никитин И.Г. Роль адропина при нарушениях метаболизма и кардиоваскулярной патологии (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (10): 587-596.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-10-587-596>.

Для корреспонденции: Алиева Амина Магомедовна, канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.07.2023

Принята к печати 24.08.2023

Опубликовано 00.10.2023

Alieva A.M.¹, Reznik E.V.¹, Teplova N.V.¹, Rakhaev A.M.², Elmurzaeva D.A.², Kotikova I.A.¹, Nikitin I.G.¹

ROLE OF ADROPIN IN METABOLIC DISORDERS AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY (REVIEW OF LITERATURE)

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia;

²Kabardino-Balkarian State University named after Kh. M. Berbekov of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, 360004, Nalchik, Russia

Despite significant advances in medicine, cardiovascular diseases continue to be the leading cause of mortality worldwide. A very urgent task is the search and study of new cardiovascular biological markers that can help early diagnosis of heart disease, serve as a tool to assess the effectiveness of treatment, act as a prognostic marker and risk stratification criteria. The presented literature review indicates the potentially important diagnostic and prognostic significance of adropin assessment. It is expected that further scientific and clinical studies will demonstrate the possibility of its use as an additional laboratory tool for diagnosis and prognosis assessment in cardiac patients. Regulation of adropin concentration and expression may prove to be a promising strategy for the treatment of cardiovascular pathology.

Key words: cardiovascular diseases; biological markers; biomarker; metabolism; adropin; review.

For citation: Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V., Rakhaev A.M., Elmurzaeva D.A., Kotikova I.A., Nikitin I.G. Role of adropin in metabolic disorders and cardiovascular pathology (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (10): 587-596. (in Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-10-587-596>.

For correspondence: Alieva Amina Magomedovna, M.D., Associate Professor of the department of Hospital Therapy named after academician G.I. Storozhakov; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Information about authors:

Alieva A.M., <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;

Reznik E.V., <https://orcid.org/0000-0001-7479-418X>;

Teplova N.V., <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>;

Rakhaev A.M., <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>;

Elmurzaeva D.A., <https://orcid.org/0000-0002-5640-6638>;

Kotikova I.A., <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>;
 Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare no conflict of interests.*

Received 26.07.2023
 Accepted 24.08.2023
 Published 00.10.2023

Введение. Несмотря на значительные достижения медицины сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ведущей причиной смертности во всем мире, унося более 17 миллионов человеческих жизней ежегодно [1]. В течение 5 лет после выявления сердечной недостаточности погибают 50% больных [2]. Весьма важной медицинской задачей является поиск и изучение новых сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помогать ранней диагностике заболеваний сердца, служить инструментом оценки эффективности лечения, выступать в роли прогностического маркера и критерия стратификации риска [3-6]. Несмотря на идентификацию сердечно-сосудистых биомаркеров, их внедрение в клиническую практику до сих пор

остается в значительной степени безуспешным. В то время как кардиоспецифические маркеры, включающие мозговой натрийуретический пептид и его предшественников (brain natriuretic peptide, BNP, proBNP, NT-proBNP), а также высокочувствительные тропонины (highly sensitive troponins, hsTns), широко используются в клинической практике, необходимость применения других маркеров не имеет достаточной доказательной базы [3-6].

В настоящее время интерес исследователей сосредоточен на изучении адропина в качестве нового кардиоваскулярного биологического маркера. Согласно полученным результатам, выявлена связь адропина с различными патологическими состояниями (см. рисунок) [7, 8].



Связь между адропином и различными патологическими состояниями.

ЭД – эндотелиальная дисфункция; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ЭК – эндотелиальные клетки; ОАС – обструктивное апноэ сна; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов; Nrf2 – ядерный фактор 2, родственник эритроидному фактору 2.

Цель данного обзора литературы – анализ исследований, посвященных изучению адропина в роли нового диагностического и прогностического маркера при сердечно-сосудистой патологии.

Методология поиска источников. В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ литературных источников, включавший все релевантные публикации до 25.07.2023 года, в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. При поиске статей использовали следующие ключевые слова: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, адропин, biological markers, cardiovascular diseases, adropin. В обзор включено 59 источников: актуальных экспериментальных, клинических исследований и обзоров.

Строение и функции адропина. Адропин является миокиноподобным гормоном, состоящим из 72 аминокислот с молекулярной массой 4,9 кДа [7, 8]. Название адропин произошло от латинских слов *aduro* (поджечь) и *pinquis* (жиры или масла) [7]. Аминокислотная последовательность данного гормона у людей, мышей и крыс идентична [7, 8]. Адропин кодируется геном *Energy Homeostasis-Associated (Encho)*, который экспрессируется в областях мозга, участвующих в метаболической регуляции [9]. Адропин играет существенную роль в энергетическом гомеостазе, контроле метаболизма глюкозы и жирных кислот, регулируя экспрессию печеночных липогенных генов и рецептора PPAR γ (гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), основного регулятора липогенеза. Установлено, что адропин в основном экспрессируется в печени и головном мозге. В дальнейшем адропин был обнаружен в различных тканях и жидкостях организма – в почках, сердце, поджелудочной железе, тонкой кишке, эндотелиальных клетках, в молозиве и молоке [7, 8]. Рецептор, связанный с G-белком, GPR19, был предложен в качестве рецептора для адропина [8].

Адропин был впервые идентифицирован K. Kumar и соавт. [10] (Лаборатория нейропептидов, Пеннингтонский центр биомедицинских исследований, Система государственного университета Луизианы) при использовании скрининга микрочипов генов мышей с гипоталамическим ожирением с дефицитом рецепторов меланокортина-3 (MC3^{-/-}). С помощью трансгенной сверхэкспрессии открытой рамки считывания (ORF) и синтетического пептида, имитирующего эффекты адропина, было показано значительное улучшение гомеостаза глюкозы, липидного обмена и снижение массы тела у мышей. Таким образом, помимо своей роли в энергетическом гомеостазе, адропин может быть вовлечен в метаболическую адаптацию [10].

Последующие работы продемонстрировали, что адропин действует как секреторный пептид через внеклеточные рецепторы [7, 8, 11]. C. Wong и соавт. [12] продемонстрировали, что адропин действует через сигнальный путь NB-3 (молекула распознавания нейронов)/Notch (эволюционно консервативный внутриклеточный путь передачи сигнала, регулирующий взаимодействия между соседними клетками) в мозге мышей. А именно адропин способствует набору, обо-

гащению и связыванию NB-3 с Notch1. Авторы продемонстрировали, что как мыши с нокаутом адропина (adropin-KO), так и мыши с нокаутом NB-3 (NB-3 KO) показали аналогичные нарушения в координации движений и образовании синапсов в мозжечке. Это говорит в пользу того, что адропин влияет на физическую активность и координацию движений через сигнальный путь NB-3/Notch.

S. Gao и соавт. [13] показали, что в мышцах адропин активирует пируватдегидрогеназу (PDH), которая ограничивает скорость окисления глюкозы и подавляет карнитинпальмитилтрансферазу-1B (CPT-1B), ключевой фермент окисления жирных кислот. Адропин принимает участие в ацетилировании транскрипционного коактиватора PGC-1 α (гамма-коактиватор 1-альфа рецептора, активируемый пролифератором пероксисом), подавляющего экспрессию *Cpt1b* (карнитин пальмитилтрансфераза 1B) и PDK-4 (пируватдегидрогеназа липоамидкиназа изофермент 4). Повышенное ацетилирование PGC-1 α адропином может быть опосредовано ингибированием сиртуина-1 (SIRT1). Измененная активность SIRT1 и PGC-1 α , по-видимому, опосредует аспекты метаболических действий адропина в мышцах.

Данные L. Stein и соавт. [14] свидетельствуют о том, что адропин проявляет центральное ингибирующее действие на потребление воды. Этот эффект, по-видимому, опосредован орфанным рецептором, связанным с G-белком, GPR19.

A. Rao и соавт. [15] исследовали патофизиологическую роль GPR19 при раке молочной железы. Исследователи обнаружили, что адропин активирует GPR19 через путь MAPK (митоген-активированная протеинкиназа)-ERK1/2 (внеклеточная сигнально-регулируемая киназа 1/2). Это приводит к фенотипическим и функциональным изменениям, главным образом в отношении клеточной инвазии.

D. Thara и соавт. [16] продемонстрировали, что адропин регулирует PDH в клетках H9c2, полученных из сердец, через путь GPR19/MAPK/PDK-4. Активация GPR19 с помощью адропина обуславливает MAPK-опосредованное фосфорилирование, что приводит к понижению регуляции PDK-4 и последующему растормаживанию PDH, важного регулятора биоэнергетики сердечных клеток. Нокаут GPR19 у мышей отменял адропин-индуцированный эффект на PDH. Это говорит о том, что GPR19 является предполагаемым рецептором для адропина в сердечных клетках.

Благотворные эффекты адропина на функцию эндотелия, которые обсуждаются далее, по-видимому, опосредованы главным образом через рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR2) [8].

Определение адропина в сыворотке крови. H. Zang и соавт. [17] определяли уровни адропина в крови здоровых людей и у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Исследователи использовали наборы ELISA (DL Sci & Tech Development Co., Ltd., Уси, Китай). Диапазон обнаружения составил 0,156–10 нг/мл. Минимальная обнаруживаемая концентрация адропина составила менее 0,065 нг/мл. Межтестовые и внутри-

тестовые коэффициенты вариации были менее 12% и 10% соответственно. Методика проведения строго соответствовала инструкции по эксплуатации. Уровень адропина у здоровых людей составил 5,5 (3,7-7,9) нг/мл, при СД2 3,8 (3,0-5,5) нг/мл.

Роль адропина при ожирении и нарушениях углеводного обмена. Показано участие адропина при ожирении и нарушениях углеводного обмена. S. Gao и соавт. [18] мышам C57BL/6 (обычный инбредный штамм лабораторных мышей), находившихся на питании с высоким содержанием жиров, вводили пять внутривенных инъекций биоактивного пептида адропина. Лечение адропином улучшило толерантность к глюкозе, усилило действие инсулина и увеличило метаболическую гибкость в отношении утилизации глюкозы. В мышцах лечение адропином увеличивало индуцированное инсулином фосфорилирование Akt (протеинкиназа В альфа) и экспрессию GLUT4 (глюкозный транспортер тип 4) на клеточной поверхности, что свидетельствует о сенсibilизации сигнальных путей инсулина. Уменьшение неполного окисления жирных кислот и увеличение соотношения коэнзим А/ацетил-ацетил-коэнзим А свидетельствовали об улучшении функции митохондрий. Основные механизмы, по-видимому, включают подавление CPT-1B (карнитинпальмитоилтрансфераза-1B) и CD36 (кластер дифференцировки 36), двух ключевых ферментов утилизации жирных кислот. Лечение адропином увеличивало активность PDH. Наряду с этими изменениями, адропин подавлял PGC-1 α , который регулирует экспрессию CPT-1B, CD36 и PDK-4.

D. Thara и соавт. [19] продемонстрировали, что базальная и инсулин-индуцированная выработка глюкозы была низкой в печени мышей с ожирением, получавших адропин в течение трех дней. Кроме того, S. Gao и соавт. [20] продемонстрировали, что экзогенно вводимый адропин повышает чувствительность печени к инсулину, кроме того, подавленная выработка глюкозы в печени является РКА (протеинкиназа А)-опосредованной.

В скелетных мышцах низкий уровень адропина связан с повышенным окислением жирных кислот, тогда как его сверхэкспрессия стимулирует окисление глюкозы и уменьшает окисление липидов в процессе, опосредованном PGC-1 α [13].

Адроин стимулирует пролиферацию преадипоцитов, но ингибирует их дифференцировку в зрелые адипоциты [21].

Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что показатели адропина также изменяются при СД. Помимо более низкого уровня у пациентов с СД 2, более низкие уровни адропина представляют собой фактор риска развития дисфункции эндотелия у этих пациентов [22]. Аналогичным образом, более низкие концентрации циркулирующего адропина также обнаружены при СД 1 [23].

Напротив, несколько авторов получили данные о более высоких значениях адропина при СД как у людей, так и у крыс [24, 25]. A. Hosseini и соавт. [24] сообщили о более высоких сывороточных уровнях адропина у пациентов с СД 2. Кроме того, S. Aydin

и соавт. [25] исследовали влияние индукции СД 1 на уровни адропина у крыс. Авторы продемонстрировали, что крысы с индуцированным СД 1 типа демонстрируют более высокие уровни адропина в сыворотке и тканях, чем контрольная группа. В целом, данные, касающиеся концентрации адропина при обоих типах диабета, довольно противоречивы. M. Jaszczwili и соавт. [22] утверждают, что наблюдаемое несоответствие может быть связано с видовыми различиями, стадией заболевания и возрастом.

Сердца мышеч, получавших адропин, также показали лучшие показатели работы сердца и усиленную передачу сигналов инсулина по сравнению с контрольными сердцами. Интересно, что даже однократное введение адропина изолированному работающему сердцу приводило к ингибированию окисления жирных кислот, что сопровождалось сильной стимуляцией окисления глюкозы [26].

Целью исследования T. Ticinovic Kurig и соавт. [27] было определение концентрации адропина в плазме крови и параметров инсулинорезистентности у мужчин с ожирением, страдающих СД 2, до и после 3-месячного лечения лираглутидом. В это интервенционное исследование включили 15 пациентов с СД 2, страдающих ожирением, с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м² и уровнем HbA1c (гликированный гемоглобин) >7,5%, ранее принимавших два пероральных противодиабетических препарата. Исследователи изменили их терапию на метформин и лираглутид на последующие три месяца. Через три месяца лечения лираглутидом отмечено достоверное снижение массы тела (с 111,5 \pm 18,7 кг до 109,2 \pm 17,5 кг, $p=0,016$) и ИМТ (с 40,9 \pm 7,3 до 40,1 \pm 7,0 кг/м², $p=0,021$). Концентрация адропина в плазме крови значительно увеличилась по сравнению с исходным уровнем ($p=0,003$). Уровень инсулина в плазме крови натощак снизился с 17,79 \pm 6,53 до 13,38 \pm 3,51 мЕд/л ($p=0,002$), уровень глюкозы в плазме крови натощак снизился с 8,66 \pm 3,07 до 7,41 \pm 2,21 ммоль/л ($p=0,004$). Плазменная концентрация HbA1c снизилась с 7,98 \pm 0,70 % до 7,26 \pm 0,36% ($p=0,003$); НОМА-IR (индекс инсулинорезистентности) снизился с 7,30 \pm 5,19 до 4,52 \pm 2,61 ($p=0,002$).

Метаанализ 15 исследований (2813 участников) показал, что концентрация адропина в сыворотке крови была значительно ниже у пациентов с СД 2 по сравнению с здоровыми людьми [28].

Основными задачами исследования J. Vozic и соавт. [29] были определение уровней адропина в плазме крови, уровней биомаркеров системного воспаления и параметров метаболизма глюкозы у пациентов с обструктивным апноэ во сне (СОАС) средней и тяжелой степени по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. В это исследование включили 50 пациентов мужского пола с СОАС и 25 человек того же возраста и пола (группа контроля). Уровни адропина в плазме крови были значительно ниже в группе с тяжелой формой СОАС по сравнению с умеренной степенью тяжести и лицами контрольной группы (4,50 \pm 1,45 против 6,55 \pm 1,68 против 8,15 \pm 1,79 нг/мл, $p<0,001$). Уровни адропина показали значительную отрицательную корреляцию с IL-6 (интерлейкин-6)

($r=-0,419$, $p<0,001$), TNF- α (фактор некроза опухоли альфа) ($r=-0,540$, $p<0,001$), глюкозой натощак ($r=-0,331$, $p=0,004$), HbA1c ($r=-0,438$, $p<0,001$), HOMA-IR ($r=-0,213$, $p=0,046$) и полисомнографическими параметрами, включая индекс апноэ-гипопноэ (АНИ) ($r=-0,615$, $p<0,001$) и индекс десатурации кислорода ($r=-0,573$, $p<0,001$). Адрипин оставался значимым отрицательным предиктором тяжелой формы СОАС при поправке на возраст и ИМТ и расчете вместе с другими воспалительными биомаркерами (OR 0,069, 95% CI 0,009-0,517), $p=0,009$). Таким образом, уровень адрипина в плазме крови достоверно коррелирует с показателями тяжести заболевания у пациентов с СОАС, что позволяет предположить, что этот гормон играет важную роль в сложной патофизиологии данного заболевания.

Адрипин и дисфункция эндотелия. Хорошо установлено, что эндотелий играет центральную роль в поддержании сосудистого гомеостаза и что нарушение его функции способствует развитию и прогрессированию различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) [30].

Первое исследование, посвященное изучению потенциальной защитной роли адрипина в отношении эндотелия, было проведено F. Lovren и соавт. [31]. Ученые показали, что адрипин влияет на синтез NO (оксид азота) путем посттранскрипционной стимуляции eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота) через два различных пути: путь PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt и путь ERK1/2. Адрипин заметно повышал уровни транскрипта и белка VEGFR2. Ученые резюмировали, что адрипин способствовал улучшению функции эндотелия, в том числе пролиферации, миграции, образованию капиллярноподобных трубок, снижению проницаемости и апоптоза, а также улучшение ангиогенного потенциала.

Согласно данным C. Yang и соавт. [32], снижение адрипина в головном мозге может играть весомую роль в патогенезе и развитии возрастной цереброваскулярной дисфункции. Данные L. Yu и соавт. [33] показали, что при внутримозговом кровоизлиянии адрипин защищает гематоэнцефалический барьер, увеличивает экспрессию CDH2 (N-кадгерин), снижает экстравазацию альбумина, улучшает неврологические функции; нокдаун Notch1 и фактора транскрипции Hes1 *in vivo* отменял защитные эффекты адрипина. M. Toruz и соавт. [34], C.U. Oruc и соавт. [35] в своих исследованиях продемонстрировали статистически достоверную связь адрипина с индексами эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2.

В ключевом исследовании K. Sato и соавт. [36] оценивалось влияние адрипина на атеросклеротические процессы. Выявлено, что адрипин оказывает существенное влияние на клетки, участвующие в патогенезе атеросклероза. Авторы показали, что адрипин ослабляет воспалительную реакцию эндотелиальных клеток, а также макрофагов, полученных из моноцитов, одновременно уменьшая адгезию моноцитарно-эндотелиальных клеток. Кроме того, повышая экспрессию PPAR- γ , адрипин регулирует

противовоспалительный фенотип дифференцировки моноцитов. Наконец, исследователи предположили, что адрипин подавляет пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток (VSMC) посредством нисходящей регуляции пути c-Src (протоонкогенная тирозинпротеинкиназа)-ERK1/2 и увеличивает экспрессию фибронектина и эластина в VSMC путем повышения регуляции пути PI3K/Akt, тем самым модулируя стабильность бляшек и эластичность сосудов. В условиях *in vivo* авторы продемонстрировали, что инфузия адрипина значительно уменьшает развитие атеросклероза у ApoE (аполипопротеин E) $^{-/-}$ мышей.

H.Y. Yu и соавт. [37] предположили, что адрипин может представлять собой новый биологический маркер у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). A. Celik и соавт. [38] сообщили, что более низкие уровни адрипина являются независимым фактором риска кардиального синдрома Х. Согласно данным X. Gu и соавт. [39], пациенты с гипертонической болезнью (ГБ) имели более низкие концентрации адрипина в крови. H. Volayir и соавт. [40] отметили, что снижение уровня адрипина наблюдается у больных с ночной артериальной гипертензией (АГ). D. Boric-Skaro и соавт. [41] показали сильную отрицательную корреляционную связь между уровнями адрипина и систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД) у пациентов, находящихся на гемодиализе. В вышеупомянутом исследовании K. Sato и соавт. [36] введение адрипина приводило к снижению АД у ApoE $^{-/-}$ мышей. M. Chen и соавт. [42] показали, что адрипин может обладать способностью регулировать артериальное давление (АД) за счет снижения резистентности к инсулину и уменьшения ожирения, уменьшения дисфункции эндотелия и модуляции активности центральной нервной системы (ЦНС). S. Fujie и соавт. [43] обнаружили, что уровни адрипина в плазме крови связаны с бета-индексом жесткости артерий, а также с уровнями нитритов/нитратов в плазме крови.

Данные актуальных клинических исследований, посвященных изучению адрипина при сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ J. Zheng и соавт. [44] был посвящен изучению связи между адрипином и ишемической болезнью сердца (ИБС) (7 исследований, 945 больных). Авторы показали, что уровень адрипина в сыворотке крови в группе ИБС был ниже, чем в здоровой контрольной группе (SMD=-2,44, $p=0,0008$). При анализе подгрупп уровни сывороточного адрипина в подгруппе ИМ (SMD=-2,96, $p<0,00001$), подгруппе нестабильной стенокардии (НС) (SMD=-2,09, $p=0,0001$) и подгруппе стабильной стенокардии (SMD=-1,23, $p=0,007$) были также ниже, чем у здоровых людей. Таким образом, согласно данным метаанализа, уровень адрипина в сыворотке крови у больных ИБС был ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о том, что снижение концентрации данного гормона может играть важную роль в развитии ИБС.

Целью исследования H. Wang и соавт. [45] была оценка восьми однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов прептина (rs1003483, rs1004446, rs2239681, rs680, rs3741204), иризина (rs16835198,

rs3480) и адропина (rs2281997) у пациентов с ИБС и АГ. В данное исследование случай-контроль включено 372 добровольцев, которые были разделены на 3 подгруппы: пациенты с ИБС и АГ (1 группа), пациенты с ИБС без АГ (2 группа) и здоровые добровольцы. Была обнаружена значительная разница в частоте встречаемости rs1003483 в 1 группе по сравнению со 2 группой ($p=0,019$ и $p=0,018$, соответственно). Частота rs1003483 значительно отличалась между 1-й группой и здоровыми добровольцами ($p=0,043$). Также существовала значительная разница в частоте rs1004446 в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p=0,027$).

Исследование N. Wei и соавт. [46] было направлено на то, чтобы изучить, есть ли у людей с диагональной складкой мочки уха (ELC) дефицит адропина и иризина. В исследование были последовательно включены пациенты с ИБС ($n=45$) и без ($n=45$) ELC. Другие пациенты ($n=45$) без ELC и ИБС были набраны в качестве контрольной группы. Уровни циркулирующего иризина в группе ELC были значительно ниже, чем в группе без ELC, и были самыми высокими в контрольной группе. Уровни адропина в сыворотке крови в группе ELC были значительно ниже, чем в группе без ELC ($p<0,001$). Интересно, что, хотя уровень адропина в крови в контрольной группе был выше, чем в группе без ELC, разница не достигла статистической значимости. При анализе подгрупп ИБС и ELC уровни адропина и иризина в сыворотке крови в группах ИБС и ELC были ниже, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Кроме того, статистический анализ показал, что адропин и иризин имеют одинаковую прогностическую силу для ИБС и ELC. Авторы сделали вывод, что низкий уровень адропина и иризина был в значительной степени связан с ИБС и ELC.

Коронарное коллатеральное кровообращение (ККК) обеспечивает приток крови к тканям миокарда, подвергшимся ишемии, и способствует сохранению функций миокарда. Эндотелиальная продукция NO и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) считаются наиболее важными факторами в развитии ССС. Адропин является пептидным гормоном, ответственным за энергетический гемостаз, и известен своим положительным влиянием на эндотелий через NO и VEGF. Целью исследования Н. Аккауа и соавт. [47] явилось изучение связи между адропином и наличием ККК у пациентов с ИБС. В исследование были включены 102 пациента с ИБС, у которых была полная окклюзия хотя бы одной крупной эпикардиальной коронарной артерии (КА). Они были разделены на две группы: группа пациентов ($n=50$) с неудовлетворительным ККК (Rentrop 0-1) и группа больных ($n=52$) с хорошим ККК (Rentrop 2-3). Средние уровни адропина составили $210,83 \pm 17,76$ пг/мл и $268,25 \pm 28,94$ пг/мл в группах с плохим и хорошим ККК соответственно ($p<0,001$). Оказалось, что уровни адропина положительно коррелируют с соотношением нейтрофилов к лимфоцитам ($r=0,17$, $p=0,04$) и показателями Rentrop ($r=0,76$, $p<0,001$) и отрицательно коррелируют с возрастом ($r=-0,23$, $p=0,01$). Уровень адропина является сильным независимым предиктором хорошего развития ККК (OR: 1,12, 95% CI: (1,06-1,18), $p<0,001$). Это

исследование предполагает, что адропин может быть возможным фактором, связанным с наличием ККК у пациентов с ИБС.

Эктазия коронарной артерии (ЭКА) – редкая патология, при которой выявляется сегментарная дилатация коронарной артерии с превышением диаметра нормальных смежных сегментов или диаметра наибольшего коронарного сосуда пациента в 1,5 раза. Атеросклероз и эндотелиальная дисфункция играют важную роль в развитии ЭКА. Целью исследования В. Ozkan и соавт. [48] было изучение связи между уровнями адропина в сыворотке крови и изолированным ЭКА. Проспективно оценивались пациенты со стабильной стенокардией, которым была проведена коронароангиографию (КАГ). Всего в исследование были включены 92 человека: 40 пациентов старше 18 лет, у которых по данным КАГ был диагностирован изолированный ЭКА (контрольная группа 52 человека). Было обнаружено, что уровень адропина в сыворотке крови был значительно ниже у пациентов ЭКА по сравнению с контрольной группой (1019,57 пг/мл и 1151,10 пг/мл соответственно, $p=0,010$). Таким образом, данные результаты показывают, что существует связь между низким уровнем адропина в сыворотке крови и наличием ЭКА.

В. Uysal и соавт. [49] изучали связь между уровнями иризина и адропина и наличием ЭКА. Всего в исследование были включены 50 пациентов с ЭКА и 50 лиц с нормальными коронарными артериями (НКА). Уровни адропина ($p<0,001$) и иризина ($p<0,001$) были ниже в группе ЭКА. Низкий уровень адропина ($p=0,014$) и иризина ($p<0,001$) оказался независимым фактором риска ЭКА. Уровни адропина ($p<0,001$) и иризина ($p<0,001$) в сыворотке крови явились значимыми предикторами ЭКА. Таким образом, результаты этого исследования показали, что уровень иризина и адропина в сыворотке крови был ниже в группе ЭКА, чем в группе НКА; иризин и адропин, возможно, играют роль в патогенезе ЭКА.

Работа В. Wang и соавт. [50] была направлена на определение связи сывороточного адропина с фибрилляцией предсердий (ФП) и ремоделированием сердца. В этом исследовании приняли участие 344 пациента с ФП и 210 здоровых людей из контрольной группы. Пациентов с ФП разделили на три подгруппы: 1) с пароксизмальной формой ФП, 2) с персистирующей формой ФП и 3) постоянной формой ФП. У пациентов с ФП было обнаружено снижение концентрации адропина в сыворотке крови по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы. Адропин в сыворотке крови был обратно связан с наличием ФП (OR 0,218, 95% CI 0,15-0,316; $p<0,001$). У пациентов с постоянной формой ФП концентрация адропина в сыворотке крови была значительно снижена по сравнению с пациентами с персистирующей и пароксизмальной ФП. Концентрация адропина в сыворотке крови была ниже в группе персистирующей ФП по сравнению с группой пароксизмальной ФП. Сывороточный адропин у пациентов с ФП отрицательно коррелировал с ИМТ, систолическим АД и диаметром левого предсердия (ЛП). Диаметр ЛП по-

казал отрицательную корреляционную связь с сывороточным адропином ($\beta=0,2$, $p=0,010$).

Целью исследования Т. Verezina и соавт. [51] было определение прогностической ценности сывороточного адропина при хронической болезни почек (ХБП) 1-3 стадии у больных СД 2 и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В исследование были включены 417 лиц с СД 2 и ХСН. Пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия ХБП. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц и 30 больных СД 2 без ХСН и ХБП. Уровни адропина у больных СД 2 без СН и ХБП были значительно ниже, чем у здоровых добровольцев, но были выше, чем у больных СД 2 с ХСН. Уровни адропина в сыровотке $<2,30$ нг/мл ($OR=1,55$; $p=0,001$) независимо предсказывали наличие ХБП. Таким образом, низкий уровень адропина у больных СД 2 с ХСН, по-видимому, является независимым предиктором ХБП.

В исследовании Н. Celikhisar и соавт. [52] изучалась взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и концентрациями адропина и адипонектина в крови. Авторы пришли к выводу, что уровни адропина и адипонектина в крови могут быть новыми биологическими маркерами, используемыми для диагностики и оценки риска у пациентов с СОАС.

Z. Fan и соавт. [53] анализировали роль циркулирующего адропина у пациентов с синдромом СОАС и в последующем определяли взаимосвязи между концентрацией адропина в сыровотке крови и дисфункцией эндотелия у данной категории больных. В данное исследование были включены 40 пациентов с СОАС и 21 здоровый человек. Уровень адропина в сыровотке крови был значительно ниже у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой. FMD (поток-опосредованная дилатация) была ниже, а уровни ET-1 (эндотелина-1) в сыровотке крови были выше у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой. Существенных различий в уровнях NO в сыровотке крови между двумя группами не наблюдалось. Уровень адропина в сыровотке крови положительно коррелировал с FMD и отрицательно с АНИ (индекс апноэ/гипноэ). Кроме того, уровни адропина в сыровотке крови были ниже у пациентов с СОАС с эндотелиальной дисфункцией по сравнению с пациентами без эндотелиальной дисфункции. AUC для сывороточного адропина при прогнозировании наличия эндотелиальной дисфункции у пациентов с СОАС составила 0,815 (95% CI 0,680-0,951, $p=0,001$). Пороговое значение уровня адропина в сыровотке крови составило менее 235,0 пг/мл, что обеспечило чувствительность и специфичность 81 и 75% соответственно для выявления эндотелиальной дисфункции у пациентов с СОАС. Таким образом, более низкие уровни циркулирующего адропина тесно связаны с эндотелиальной дисфункцией у пациентов с СОАС. Уровень циркулирующего адропина может служить ранним лабораторным биомаркером для прогнозирования развития эндотелиальной дисфункции до появления клинических симптомов у данной категории больных.

В проспективное когортное исследование S. Ogun и соавт. [54] были включены пациенты, поступившие

в отделение неотложной помощи с диагнозом тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Всего в исследование были включены 57 участников (28 здоровых добровольцев из группы контроля и 29 пациентов с ТЭЛА). Средний уровень адропина в крови в группе ТЭЛА составил $187,33\pm 62,40$ пг/мл, что было достоверно ниже, чем в контрольной группе ($524,06\pm 421,68$ пг/мл) ($p<0,001$). Оптимальное пороговое значение адропина составило 213,78 пг/мл, чувствительность адропинового теста при этом значении составляла 82%, специфичность 75% (95% CI; AUC: 0,821). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что адропин может быть рассмотрен для дальнейшего изучения в качестве маркера-кандидата для исключения диагноза ТЭЛА.

Адропин у детей, по-видимому, также участвует в энергетическом гомеостазе, липидном обмене и поддержании чувствительности к инсулину [55]. Было продемонстрировано, что дети с ожирением имеют более низкий уровень адропина [56]. Кроме того, более низкие концентрации адропина были независимым фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени у подростков с ожирением [56]. Однако корреляций между сывороточным адропином и АД у детей не наблюдалось [57]. Интересно, что адропин может быть использован в качестве вспомогательного биомаркера при болезни Кавасаки: уровни адропина были значительно выше у детей с болезнью Кавасаки и еще более высокими у детей с поражением КА вследствие болезни Кавасаки [58].

Терапевтический потенциал адропина. Ряд ученых проводили исследования, в основном на животных, с целью установить терапевтический потенциал адропина. Как обсуждалось ранее, К. Sato и соавт. [36] продемонстрировали, что адропин оказывает антиатерогенное действие, подавляя адгезию моноцитарно-эндотелиальных клеток и пролиферацию гладкомышечных клеток. Учитывая данные вышеуказанной работы и адропин-индуцированную регуляцию eNOS, вполне вероятно, что адропин может быть новым препаратом для улучшения течения многих заболеваний, при которых дисфункция эндотелия является причиной неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Лечение адропином улучшало сердечную функцию *ex vivo* и приводило к улучшению толерантности к глюкозе и снижению резистентности к инсулину в модели мышей с ожирением [18, 26].

Н. Li и соавт. [58] предположили, что адропин может оказывать двойное защитное действие на терапевтический потенциал стволовых клеток при ИМ. В данном исследовании адропин *in vitro* снижал индуцированный перекисью водорода апоптоз в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга крыс (МСК) и улучшал выживаемость МСК за счет повышения фосфорилирования Akt и ERK 1/2. Адропин-индуцированная цитопротекция блокировалась ингибиторами Akt и ERK1/2. Левую КА крыс перевязывали, чтобы вызвать ИМ. МСК, предварительно обработанные *in vitro* адропином, вводили *in vivo* в миокард после ишемии. По сравнению с трансплантаци-

ей только МСК, дополнительное введение адропина показало: более высокий уровень IL-10, более низкий плазменный уровень TNF- α и IL-1 β , более высокую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и экспрессию паракринных факторов, менее выраженный фиброз миокарда, более высокую плотность капилляров и продукцию большего числа сохраненных BrdU (бромдеоксиуридин)-положительных клеток.

Обсуждая терапевтические аспекты адропина, следует отметить важное ограничение, которое необходимо избежать, чтобы реализовать адропин в качестве терапевтического агента. Так как адропин - пептидный гормон, его терапевтическая доступность довольно низка из-за протеолитической деградации. Следовательно, лучшее понимание сигнальных путей адропина является обязательным, поскольку это проложит путь для создания небольших (более устойчивых) молекул, имитирующих эффекты адропина.

Заключение. В современном мире имеются высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразно создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Для этого требуется совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки адропина. Ожидается, что дальнейшие исследования продемонстрируют возможность его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии адропина, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения патологии сердца и сосудов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-2, 8-59 см.
 REFERENCES)

3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., Жбанов И.В., Никитин И.Г. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018; 8 (5): 333-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.
4. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Эттингер О.А., Ахмедова М.Ф. и др. Неоптерин – биомаркер хронической сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 756-9. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113.
5. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., Резник Е.В., Федулаев Ю.Н., Никитин И.Г. Значение копептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020; 98 (3): 203-9. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К. и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022; 1: 60-70. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.60-70
7. Кузник Б.И., Чалисова Н.И. Гормон адропин: влияние на заболевания, ассоциированные с возрастом. *Молекулярная медицина*. 2021; 19 (2): 16-25. DOI: 10.29296/24999490-2021-02-03.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020.
2. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ. Res*. 2021; 128 (10): 1421-34. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
3. Aliyeva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T., Zhanov I.V., Nikitin I.G. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2018; 8(5):333-45. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. (in Russian)
4. Alieva A.M., Pinchuk T.V., Voronkova K.V., Shnakhova L.M., Ettinger O.A., Akhmedova M.F. et al. Neopterin is a biomarker of chronic heart failure (review of modern literature). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 756-9. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201113. (in Russian)
5. Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V., Resnick E.V., Fedulaev Yu.N., Nikitin I.G. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2020; 98 (3): 203-9. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209. (in Russian)
6. Alieva A.M., Teplova N.V., Kislyakov V.A., Voronkova K.V., Shnakhova L.M., Valiev R.K. et al. Biomarker v kardiologii: mikroRNK i serdechnaya nedostatochnost'. *Terapiya*. 2022; 1: 60-70. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.60-70. (in Russian)
7. Kuznik B.I., Chalisova N.I. Hormone adropine: its effect on age-associated diseases. *Molekulyarnaya meditsina*. 2021; 19 (2): 16-25. DOI: 10.29296/24999490-2021-02-03. (in Russian)
8. Bozic J., Kumric M., Ticinovic Kurir T., Males I., Borovac J.A., Martinovic D. et al. Role of Adropin in Cardiometabolic Disorders: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Target. *Biomedicine*. 2021; 9 (10): 1407. DOI: 10.3390/biomedicine9101407.
9. Danolic M.J., Perkovic D., Petric M., Barisic I., Gugo K., Bozic J. Adropin Serum Levels in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Biomolecules*. 2021; 11: 1296. DOI: 10.3390/biom11091296.
10. Kumar K.G., Trevaskis J.L., Lam D.D., Sutton G.M., Koza R.A., Chouljenko V.N. et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab*. 2008; 8 (6): 468-81. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.10.011.
11. Mushala B.A.S., Scott I. Adropin: A hepatokine modulator of vascular function and cardiac fuel metabolism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2021; 320: H238-44. DOI: 10.1152/ajpheart.00449.2020.
12. Wong C.M., Wang Y., Lee J.T., Huang Z., Wu D., Xu A. et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice. *J. Biol. Chem*. 2014; 289: 25976-86. DOI: 10.1074/jbc.M114.576058.
13. Gao S., McMillan R.P., Jacas J., Zhu Q., Li X., Kumar G.K. et al. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes*. 2014; 63: 3242-52. DOI: 10.2337/db14-0388.
14. Stein L.M., Yosten G.L., Samson W.K. Adropin acts in brain to inhibit water drinking potential interaction with the orphan G protein-coupled receptor, GPR19. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2016; 310: R476-80. DOI: 10.1152/ajpregu.00511.2015.
15. Rao A., Herr D.R. G protein-coupled receptor GPR19 regulates E-cadherin expression and invasion of breast cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res*. 2017; 1864: 1318-27. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.001.
16. Thapa D., Stoner M.W., Zhang M., Xie B., Manning J.R., Guimaraes D. et al. Adropin regulates pyruvate dehydrogenase in cardiac cells via a novel GPCR-MAPK-PDK4 signaling pathway. *Redox Biol*. 2018; 18: 25-32. DOI: 10.1016/j.redox.2018.06.003.
17. Zang H., Jiang F., Cheng X., Xu H., Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocr. J*. 2018; 65 (7): 685-91. DOI: 10.1507/endocrj. EJ18-0060.
18. Gao S., McMillan R.P., Zhu Q., Lopaschuk G.D., Hulver M.W., Butler A.A. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *Mol. Metab*. 2015; 4: 310-24. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.01.005.

19. Thapa D., Xie B., Manning J.R., Zhang M., Stoner M.W., Huckestein B.R. et al. Adropin reduces blood glucose levels in mice by limiting hepatic glucose production. *Physiol. Rep.* 2019; 7: e14043. DOI: 10.14814/phy2.14043.
20. Gao S., Ghoshal S., Zhang L., Stevens J.R., McCommis K.S., Finck B.N. et al. The peptide hormone adropin regulates signal transduction pathways controlling hepatic glucose metabolism in a mouse model of diet-induced obesity. *J. Biol. Chem.* 2019; 294: 13366-77. DOI: 10.1074/jbc.RA119.008967.
21. Jasaszwili M., Wojciechowicz T., Billert M., Strowski M.Z., Nowak K.W., Skrzypski M. Effects of adropin on proliferation and differentiation of 3T3-L1 cells and rat primary preadipocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019; 496: 110532. DOI: 10.1016/j.mce.2019.110532.
22. Jasaszwili M., Billert M., Strowski M.Z., Nowak K.W., Skrzypski M. Adropin as A Fat-Burning Hormone with Multiple Functions—Review of a Decade of Research. *Molecules.* 2020; 25: 549. DOI: 10.3390/molecules25030549.
23. Polkowska A., Pasierowska I.E., Paslowska M., Pawluczuk E., Bossowski A. Assessment of Serum Concentrations of Adropin, Afamin, and Neudesin in Children with Type 1 Diabetes. *BioMed Res. Int.* 2019; 2019: 6128410. DOI: 10.1155/2019/6128410.
24. Hosseini A., Shanaki M., Emamgholipour S., Nakhjavani M., Razi F., Golmohammadi T. Elevated serum levels of adropin in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with insulin resistance. *J. Biol. Today's World.* 2016; 5: 44-9. DOI: 10.15412/J.JBTW.01050301.
25. Aydin S., Kuloglu T., Aydin S., Eren M.N., Yilmaz M., Kalayci M. et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol. Cell. Biochem.* 2013; 380: 73-81. DOI: 10.1007/s11010-013-1660-4.
26. Altamimi T.R., Gao S., Karwi Q.G., Fukushima A., Rawat S., Wagg C.S. et al. Adropin regulates cardiac energy metabolism and improves cardiac function and efficiency. *Metabolism.* 2019; 98: 37-48. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.06.005.
27. Ticinovic Kurir T., Milicevic T., Novak A., Vilovic M., Bozic J. Adropin - potential link in cardiovascular protection for obese male type 2 diabetes mellitus patients treated with liraglutide. *Acta Clin. Croat.* 2020; 59 (2): 344-50. DOI: 10.20471/acc.2020.59.02.19.
28. Soltani S., Beigrezaei S., Malekhamdi M., Clark C.C.T., Abdollahi S. Circulating levels of adropin and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr. Disord.* 2023; 23 (1): 73. DOI: 10.1186/s12902-023-01327-0.
29. Bozic J., Borovac J.A., Galic T., Kurir T.T., Supe-Domic D., Dogas Z. Adropin and Inflammation Biomarker Levels in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Link with Glucose Metabolism and Sleep Parameters. *J. Clin. Sleep Med.* 2018; 14: 1109-18. DOI: 10.5664/jcsm.7204.
30. Wen F., Liu Y., Wang H. Clinical Evaluation Tool for Vascular Health-Endothelial Function and Cardiovascular Disease Management. *Cells.* 2022; 11 (21): 3363. DOI: 10.3390/cells11213363.
31. Lovren F., Pan Y., Quan A., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta M. et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation.* 2010; 122: S185-92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782.
32. Yang C., DeMars K.M., Candelario-Jalil E. Age-Dependent Decrease in Adropin is Associated with Reduced Levels of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Increased Oxidative Stress in the Rat Brain. *AGING Dis.* 2018; 9 (2): 322-30. DOI: 10.14336/AD.2017.0523.
33. Yu L., Lu Z., Burchell S., Nowrangi D., Manaenko A., Li X. et al. Adropin preserves the blood-brain barrier through a Notch1/Hes1 pathway after intracerebral hemorrhage in mice. *J. Neurochem.* 2017; 143 (6): 750-60. DOI: 10.1111/jnc.14238.
34. Topuz M., Celik A., Aslantas T., Demir A.K., Aydin S., Aydin S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Investig. Med.* 2013; 61: 1161-4. DOI: 10.2310/JIM.0000000000000003.
35. Oruc C.U., Akpınar Y.E., Dervisoglu E., Amikishiyev S., Salmashioğlu A., Gurdol F. et al. Low concentrations of adropin are associated with endothelial dysfunction as assessed by flow-mediated dilatation in patients with metabolic syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017; 55: 139-44. DOI: 10.1515/cclm-2016-0329.
36. Sato K., Yamashita T., Shirai R., Shibata K., Okano T., Yamaguchi M. et al. Adropin Contributes to Anti-Atherosclerosis by Suppressing Monocyte-Endothelial Cell Adhesion and Smooth Muscle Cell Proliferation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 1293. DOI: 10.3390/ijms19051293.
37. Yu H.Y., Zhao P., Wu M.C., Liu J., Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul. Pept.* 2014; 190-191: 46-9. DOI: 10.1016/j.regpep.2014.04.001.
38. Celik A., Balin M., Kobat M.A., Erdem K., Baydas A., Bulut M. et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc. Ther.* 2013; 31: 174-8. DOI: 10.1111/1755-5922.12025.
39. Gu X., Li H., Zhu X., Gu H., Chen J., Wang L. et al. Inverse correlation between plasma adropin and ET-1 levels in essential hypertension: A cross-sectional study. *Medicine.* 2015; 94: e1712. DOI: 10.1097/MD.0000000000001712.
40. Bolayir H.A., Kivrak T., Gunes H., Bolayir A., Karaca I. Adropin and circadian variation of blood pressure. *Kardiol. Pol.* 2018; 76: 776-82. DOI: 10.5603/KP.2018.0006.
41. Boric-Skaro D., Mizdrak M., Luketin M., Martinovic D., Tokic D., Vilovic M. et al. Serum Adropin Levels in Patients on Hemodialysis. *Life (Basel).* 2021; 11 (4): 337. DOI: 10.3390/life11040337.
42. Chen M., Ouyang F., Zhou S. Adropin as a novel energy factor likely has the ability to regulate blood pressure. *Med. Hypotheses.* 2015; 85 (2): 234. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.04.010.
43. Fujie S., Hasegawa N., Sato K., Fujita S., Sanada K., Hamaoka T. et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum adropin level are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309: H1642-7. DOI: 10.1152/ajpheart.00338.2015.
44. Zheng J., Liu M., Chen L., Yin F., Zhu X., Gou J. et al. Association between serum adropin level and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019; 9 (1): 1-7. DOI: 10.21037/cdt.2018.07.09.
45. Wang H., Wang X., Cao Y., Han W., Guo Y., Yang G. et al. Association of polymorphisms of preptin, irisin and adropin genes with susceptibility to coronary artery disease and hypertension. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (10): e19365. DOI: 10.1097/MD.00000000000019365.
46. Wei N., Zhang R., Zhu Z., Li R., Yu Q., Wang Q. et al. Adropin and Irisin Deficiencies Are Associated with Presence of Diagonal Earlobe Crease in CAD Patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 719763. DOI: 10.3389/fcvm.2021.719763.
47. Akkaya H., Gunturk E.E., Akkaya F., Karabyik U., Gunturk I., Yilmaz S. Assessment of the Relationship Between the Adropin Levels and the Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Coronary Syndrome. *Arq. Bras. Cardiol.* 2022; 119 (3): 402-10. DOI: 10.36660/abc.20210573.
48. Ozkan B., Orselik O., Yildirim Yaroglu H., Balci S., Ozcan M.K., Celik A. et al. Association between serum adropin levels and isolated coronary artery ectasia in patients with stable angina pectoris. *Anatol. J. Cardiol.* 2019; 22 (5): 250-5. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.90349.
49. Uysal B.A., Kuyumcu M.S. Serum irisin and adropin levels may be predictors for coronary artery ectasia. *Clin. Exp. Hypertens.* 2022; 44 (3): 223-7. DOI: 10.1080/10641963.2021.2018601.
50. Wang B., Xue Y., Shang F., Ni S., Liu X., Fan B. et al. Association of serum adropin with the presence of atrial fibrillation and atrial remodeling. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33 (2): e22672. DOI: 10.1002/jcla.22672.
51. Berezina T.A., Obradovic Z., Boxhammer E., Berezin A.A., Lichtenauer M., Berezin A.E. Adropin Predicts Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Chronic Heart Failure. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (6): 2231. DOI: 10.3390/jcm12062231.
52. Celikhisar H., Ilkhan G.D. Alterations in serum adropin, adiponectin, and proinflammatory Cytokine Levels in OSAS. *Can. Respir. J.* 2020; 2020: 2571283. DOI: 10.1155/2020/2571283.
53. Fan Z., Zhang Y., Zou F., Xu T., Pan P., Hu C. et al. Serum adropin level is associated with endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome. *Sleep Breath.* 2021; 25 (1): 117-23. DOI: 10.1007/s11325-020-02072-7.

54. Orun S., Celikkol A., Basol B.I., Yeniay E. Diagnostic accuracy of adropin as a preliminary test to exclude acute pulmonary embolism: a prospective study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 351 (2022). DOI: 10.1186/s12890-022-02156-y.
55. Mocnik M., Marcun Varda N. Current Knowledge of Selected Cardiovascular Biomarkers in Pediatrics: Kidney Injury Molecule-1, Salusin- α and - β , Uromodulin, and Adropin. *Children (Basel)*. 2022; 9 (1):102. DOI: 10.3390/children9010102.
56. Sayin O., Tokgoz Y., Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014; 27: 479-84. DOI: 10.1515/jpem-2013-0296.
57. Altincik A., Sayin O. Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28: 1095-100. DOI: 10.1515/jpem-2015-0051.
58. Yang M., Pei Q., Zhang J., Weng H., Jing F., Yi Q. Association between adropin and coronary artery lesions in children with Kawasaki disease. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180: 2253-9. DOI: 10.1007/s00431-021-03977-5
59. Li H., Hu D., Chen G., Zheng D., Li S., Lin Y. et al. Adropin-based dual treatment enhances the therapeutic potential of mesenchymal stem cells in rat myocardial infarction. *Cell Death Dis.* 2021; 12 (6): 505. DOI: 10.1038/s41419-021-03610-1.