



https://elibrary.ru/dyzqdv

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Алиева А.М.¹, Рахаев А.М.², Байкова И.Е.¹, Анай Я.М.², Котикова И.А.¹, Никитин И.Г.¹

МЕТЕОРИНОПОДОБНЫЙ БЕЛОК (METRNL): ПЕРСПЕКТИВНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА (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

Сердечно-сосудистые заболевания являются важной глобальной проблемой в области медицины, социологии и экономики. Одним из факторов, способствующих развитию этих заболеваний, являются нарушения метаболизма углеводов. В настоящее время ведётся активный поиск новых биологических маркеров и терапевтических мишеней с целью разработки эффективных подходов к стратификации риска и вторичной профилактике сердечно-сосудистой патологии. Интерес исследователей привлекает *Metrnl* (также известный как *Metrnl*, *Meteorin-β*, *Subfatin*, *Cometin*), являющийся секреторным белком с высокой экспрессией в адипоцитах, эндотелиальных клетках, активированных моноцитах и миоцитах. *Metrnl* представляет собой новый секретируемый белок, оказывающий плейотропное воздействие на воспаление, иммунологию и метаболизм. Цель: анализ исследований, посвящённых изучению *Metrnl* в роли биомаркера при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена. Согласно имеющимся данным, *Metrnl* является перспективной молекулой, обладающей диагностическим и прогностическим потенциалом при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена. Учитывая результат проведённых исследований, можно предположить, что определение уровня *Metrnl* окажется полезным при сахарном диабете 2 типа, ишемической болезни сердца, при оценке риска атеросклероза и дисфункции эндотелия. *Metrnl*, по всей видимости, следует определять, в качестве прогностического маркера у пациентов с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, острым нарушением мозгового кровообращения. Особый интерес представляют данные по изменению уровня *Metrnl* на фоне физических тренировок: динамическое отслеживание концентрации этого маркера, возможно, позволит следить за эффективностью таких упражнений. Необходимы дальнейшие исследования, посвящённые изучению *Metrnl* в качестве дополнительного лабораторного показателя. Регуляция концентрации и экспрессии *Metrnl*, возможно, окажется многообещающей стратегией для лечения людей с нарушениями липидного и углеводного обмена.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; биологический маркер; *Metrnl*

Для цитирования: Алиева А.М., Рахаев А.М., Байкова И.Е., Анай Я.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Метеориноподобный белок (*metrnl*): перспективный биологический маркер при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2025; 70 (3): 156-162.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-156-162>

EDN: DYZQDV

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 01.11.2024

Принята к печати 28.11.2024

Опубликовано 25.02.2025

Alieva A.M.¹, Rakhaev A.M.², Baikova I.E.¹, Anay Ya.M.², Kotikova I.A.¹, Nikitin I.G.¹

METEORIN-LIKE PROTEIN (METRNL): A PROMISING BIOLOGICAL MARKER IN ATHEROSCLEROSIS AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS (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

Cardiovascular diseases are an important global problem in medicine, sociology and economics. One of the factors contributing to the development of these diseases is carbohydrate metabolism disorders. Currently, there is an active search for new biological markers and therapeutic targets in order to develop effective approaches to risk stratification and secondary prevention of cardiovascular

pathology. Of particular interest to researchers is Metrnl (also known as Metrnl, Meteorin- β , Subfatin and Cometin), a secretory protein with high expression in adipocytes, endothelial cells, activated monocytes and myocytes. Metrnl is a new secreted protein that has a pleiotropic effect on inflammation, immunology and metabolism. The purpose of this article is to analyze studies devoted to the study of Metrnl as a biomarker in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders. According to the available data, Metrnl is a promising molecule with diagnostic and prognostic potential in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders. Given the results of the studies, it can be assumed that Metrnl level determination will be useful in type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, in assessing the risk of atherosclerosis and endothelial dysfunction. Metrnl should apparently be determined as a prognostic marker in patients with myocardial infarction, heart failure, and acute cerebrovascular accident. Of particular interest are the data on changes in Metrnl level during physical training: dynamic monitoring of the concentration of this marker may allow monitoring the effectiveness of such exercises. Further studies are needed to study Metrnl as an additional laboratory indicator. Regulation of Metrnl concentration and expression may prove to be a promising strategy for the treatment of people with lipid and carbohydrate metabolism disorders.

Key words: cardiovascular diseases; atherosclerosis; coronary heart disease; diabetes mellitus; biological marker; Metrnl

For citation: Alieva A.M., Rakhaev A.M., Baikova I.E., Anay Ya.M., Kotikova I.A., Nikitin I.G. Meteorin-like protein (metrnl): a promising biological marker in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (3): 156-162 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-156-162>

EDN: DYZQDV

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>;

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

Baykova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;

Anay Ya.M., <https://orcid.org/0009-0009-3251-3699>;

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 absence of conflict of interests.*

Received 01.11.2024

Accepted 28.11.2024

Published 25.02.2025

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смертельного исхода более чем в 50% случаев, при этом чаще всего больные умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Главным этиологическим фактором ИБС является атеросклероз, который на ранних стадиях заболевания достаточно часто протекает бессимптомно [1, 2]. Коварство ИБС состоит в том, что более чем у половины больных дебютом данного заболевания является инфаркт миокарда (ИМ) [1, 2]. Весомый вклад в развитие и прогрессирование ССЗ вносят нарушения углеводного обмена [3]. Продолжается поиск и изучение сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помогать в диагностике ССЗ, выступать в роли прогностического показателя и помогать в оценке эффективности назначаемой терапии [4-6]. Интерес учёных привлекает изучение метеориноподобного белка (также известный как Metrnl, Meteorin- β , Subfatin и Cometin) в качестве диагностического и прогностического биологического маркера.

Цель: анализ работ, посвящённых исследованию Metrnl в роли диагностического и прогностического маркера при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена.

Поиск и критерии отбора источников литературы. Представлен анализ современных публикаций на заданную тему. Проведено исследование источников литературы, охватывающее все значимые материалы по состоянию на 20 октября 2024 года. Использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки Соединённых Штатов Америки (PubMed), Российской научной электронной библиотеки, интегрированной с

Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) eLibrary.ru, Российской научной электронной библиотеки, построенной на концепции открытой науки КиберЛенинка (cyberleninka.ru). В процессе поиска задействованы следующие ключевые слова и словосочетания: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, метеориноподобный белок, cardiovascular diseases, biological markers, Metrnl, Meteorin- β , Subfatin, Cometin. В обзор вошло 52 источника, включая актуальные экспериментальные и клинические исследования, обзорные статьи. С целью повышения специфичности и чувствительности поиска применены логические операторы и фильтры: типы статей-книги, клинические и оригинальные работы, клинические случаи, систематические обзоры, мета-анализы.

Биология Metrnl. Metrnl является секреторным белком, имеющим общую гомологию с нейротрофическим фактором метеорином [7-9]. Несмотря на то, что Metrnl и метеорин имеют структурное сходство, уровни их экспрессии и распределения различаются. Метеорин преимущественно экспрессируется в центральной нервной системе, Metrnl имеет относительно более широкое распространение, с высокой экспрессией в адипоцитах, эндотелиальных клетках, активированных моноцитах и миоцитах [7-9]. Metrnl кодируется геном *Metrnl*, обнаруженному у человека на 17-й хромосоме (17q25.3) [7-9]. Metrnl состоит из 311 аминокислот, включая зрелый белок из 266 аминокислот и сигнальный пептид из 45 аминокислот [7-9]. Рецептор фактора стволовых клеток КИТ (представляет собой тирозинкиназный рецептор III типа) является высокоаффинным к

Metn1, но специфический рецептор пока не идентифицирован [7-9].

Metn1 при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушениях углеводного обмена: данные экспериментальных исследований. Сверхэкспрессия Metn1 снижает уровни матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) различных хемокинов и активирует путь Wnt (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез и дифференцировку клеток)/ β -catenin (β -катенин - белок, участвующий в регуляции экспрессии генов), тем самым подавляя повышенную инфильтрацию иммунокомпетентных клеток [10,11]. Metn1 подавляет секрецию провоспалительных цитокинов через сигнальный путь UCHL-1 (деубиквитирующий фермент убиквитин карбокси-концевая гидролаза L1)/NF- κ B (ядерный фактор каппа В, универсальный фактор транскрипции) [12]. Повышенная продукция Metn1 способствует экспрессии и фосфорилированию AMPK (аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, контролирующая энергетический баланс клетки) и усилению аутофагии [13].

Metn1 селективно активирует макрофаги белой жировой ткани посредством эозинофил-зависимого усиления действия STAT-6 (сигнальный белок и активатор транскрипции 6). Это увеличивает экспрессию TN (тирозингидроксилаза- фермент, ответственный за каталитическое превращение L-тирозина аминокислоты в дигидроксифенилаланин), затем индуцирует выработку катехоламинов, способствующих «побурению» жировой ткани [7-9].

У мышей, находившихся на диете с высоким содержанием жиров (HFD), Metn1 способствовал процессам «побурения» в белой жировой ткани (WAT), усиливая экспрессию генов, связанных с термогенезом и окислением жирных кислот β [14]. Metn1 как *in vitro*, так и *in vivo* активирует гены, связанные с адипогенезом и липолизом, через сигнальный путь PPAR γ (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором гамма, фактор транскрипции) [15].

После физической нагрузки и воздействия холода скелетные мышцы и жировая ткань вырабатывают Metn1, впоследствии попадающий в кровоток. Повышение концентрации циркулирующего Metn1 приводит к увеличению расхода энергии, «побурению» WAT и улучшению толерантности к глюкозе [16].

Изучено влияние тренировок с электростимуляцией (RT) на морфологические и метаболические показатели WAT, бурой жировой ткани (BAT) и на концентрацию Metn1 в плазме крови [17]. RT уменьшали размер адипоцитов в WAT, но не вызывали изменений в митохондриальных и термогенезных белках. В BAT уровни PGC-1 α (гамма-коактиватор 1-альфа рецептора, активирующего пролифератор пероксисом, регулятор митохондриального биогенез) оказались значительно выше в группе RT по сравнению с контрольной группой. Обнаружена значимая положительная корреляция между экспрессией PGC-1 α в BAT и концентрацией Metn1 в плазме крови.

Metn1 в адипоцитах контролирует чувствительность к инсулину, по крайней мере, посредством своего локального аутокринного/паракринного действия через путь PPAR γ [15]. Metn1 улучшает функцию β -клеток, ингибируя их апоптоз и стимулируя их пролифера-

цию посредством активации пути WNT/ β -catenin (белок, участвующий в клеточной адгезии) [18]. Metn1 уменьшает воспаление, резистентность к инсулину и вызывает окисление жирных кислот через AMPK или PPAR δ (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором дельта, функционирующий как транскрипционный фактор)-зависимую сигнализацию в скелетных мышцах [19]. Metn1 увеличивает поглощение глюкозы через кальций-зависимый путь AMPK α 2 в клетках скелетных мышц и увеличивает фосфорилирование HDAC5 (гистондеацетилаза-5, гистоны играют важнейшую роль в регуляции транскрипции, клеточного цикла и событий развития), транскрипционного репрессора GLUT4 (инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы, осуществляет перенос глюкозы, посредством облегчённой диффузии через клеточную мембрану под контролем инсулина) [20]. Внутривенная инъекция рекомбинантного Metn1 улучшила толерантность к глюкозе у мышей с ожирением [20].

Повышение экспрессии Metn1 в почках приводит к улучшению их состояния за счёт снижения экспрессии молекул в сигнальном пути TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β -белок, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток)/Smads (семейство структурно сходных белков, являющихся основными сигнальными преобразователями для рецепторов TGF) у мышей с сахарным диабетом (СД) 2 типа, и за счёт снижения продукции фиброзных молекул, таких как актиновый белок α -SMA [21].

Изучено влияние 8-недельных тренировок по плаванию в тёплой и холодной воде и употребление экстракта корицы на сывороточные концентрации Metn1, HDAC5 и инсулинорезистентность (ИР) у крыс с СД [22]. Сочетание плавания в холодной воде и потребления экстракта корицы привело к заметному увеличению концентраций Metn1 в крови. Наблюдалось значительное снижение концентраций HDAC5 в крови.

В эксперименте задались вопросом, может ли внутривенное введение Metn1 отсрочить начало СД у мышей линии NOD (Non-Obese Diabetes – модель СД без ожирения) [23]. Результаты исследования продемонстрировали, что внутривенное введение Metn1 отсрочило начало СД у мышей NOD. Гистология поджелудочной железы показала снижение инфильтрации лейкоцитов, что связано с увеличением активности регуляторных Т-клеток, подавлением активности аутореактивных Т-клеток и изменением секреции цитокинов.

Дефицит Metn1 в сосудистой эндотелии приводит к нарушению вазодилатации за счёт снижения фосфорилирования eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота) и активации воспаления за счёт усиления активности пути NF- κ B, что способствует развитию атеросклероза. Экзогенный Metn1 устраняет эндотелиальную дисфункцию, вызванную дефицитом Metn1 [24].

Лечение Metn1 подавляло секрецию TNF- α (фактор некроза опухоли альфа-внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами) и MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок 1, наиболее мощный фактор хемотаксиса моноцитов), фосфорилирование NF- κ B, киназы I κ B (ферментный комплекс, участвующий в распространении клеточного

ответа на воспаление) в обработанных липополисахаридом (ЛПС) HUVEC (эндотелиальные клетки пупочной вены человека). Лечение Metrn1 подавляло экспрессию молекул адгезии и апоптоза, усилило фосфорилирование AMPK, выработку PPAR δ дозозависимым образом. РНК-опосредованное подавление AMPK или PPAR δ восстановило все эти изменения. Показано, что Metrn1 уменьшает воспалительные реакции через зависимые от AMPK и PPAR δ пути в обработанных ЛПС HUVEC [25].

У мышей с ИМ Metrn1 улучшал состояние сердца путём избирательного расширения популяции эндотелиальных клеток, экспрессирующих КИТ, в пограничной зоне инфаркта. Мыши с дефицитом Metrn1 не смогли установить этот КИТ-зависимый ангиогенный ответ, и у них развилась тяжёлая постинфарктная сердечная недостаточность (СН). Эти данные подтвердили, что Metrn1 является лигандом рецептора КИТ в состоянии ишемии [26].

Metrn1 уменьшает апоптоз кардиомиоцитов, вызванный ишемическим и реперфузионным повреждением (ИРП), путём смягчения стресса эндоплазматического ретикулума за счёт активации передачи сигналов AMPK-PAK2 (серин/треонин-протеинкиназа, модифицирует другие белки путём фосфорилирования остатков аминокислот, имеющих гидроксильные группы или гетероциклической аминогруппы гистидина) [27].

Metrn1 при сердечно-сосудистых заболеваниях и нарушениях углеводного обмена: данные клинических исследований. В настоящее время существуют определённые разногласия относительно изменений уровней Metrn1 у лиц с ожирением. Некоторые исследователи продемонстрировали, что циркулирующие уровни Metrn1, возможно, компенсаторно увеличиваются у лиц с избыточной массой тела или ожирением [28, 29], в то время как другие исследователи обнаружили снижение концентраций Metrn1 при ожирении [30-34]. Ряд работ не выявили существенных отличий [35, 36]. Из-за различий в критериях включения, методах оценки и наличия многочисленных искажающих факторов в этих работах, необходимы хорошо контролируемые, крупномасштабные и всесторонние исследования [7-9].

Изучена связь Metrn1 с VAT у младенцев при рождении, в возрасте 4 и 12 мес [37]. Уровни Metrn1 в сыворотке крови высокие при рождении и снижались в течение первого года жизни, хотя и оставались выше, чем у взрослых. В возрасте 4 и 12 мес концентрации Metrn1 положительно коррелировали с уровнем циркулирующего CXCL14 (хемокин (С-Х-С мотив) лиганд 14), хемокином, высвобождаемым VAT, но не с параметрами ожирения или метаболического статуса. Концентрации Metrn1 положительно коррелировали с активностью VAT в задней части шеи у девочек в возрасте 12 мес. Концентрации Metrn1 высоки в первый год жизни и коррелируют с показателями VAT и с уровнями CXCL14. Эти данные предполагают, что Metrn1 активно секретируется VAT и может быть лабораторным маркёром её активности в раннем возрасте.

Физические упражнения могут индуцировать экспрессию Metrn1 и повышать концентрации циркулирующего Metrn1 [38-40]. В частности, бег под уклон и круговые тренировки повышают концентрации Metrn1 в крови [39, 40].

Уровни Metrn1 в крови снижены у людей с СД 2 типа

по сравнению с людьми без нарушений углеводного обмена [7-9, 41]. Отмечено снижение Metrn1 не только у пациентов с СД 2 типа, но и у больных с преддиабетом [42]. Сывороточные уровни Metrn1 обратно коррелируют с площадью висцерального жира (VFA) у пациентов с СД 2 типа [33].

Уровни Metrn1 определяли в сыворотке крови у 150 пациентов, разделённых на 3 группы: 1 группа (контрольная группа, $n=50$), 2 группа (впервые диагностированный СД 2 типа, $n=50$), 3 группа (длительно текущий СД 2 типа, $n=50$) [43]. Не выявлено никаких статистически значимых различий между гендерными и возрастными характеристиками трёх групп. Уровни Metrn1 у участников: контрольная группа - 20,05 (1,56-103,78); 2 группа - 2,62 (1,25-103,78); 3 группа - 2,01 (0,80-19,84) пг/мл. Уровни Metrn1 у участников контрольной группы выше, чем у участников в группах с недавно диагностированным СД 2 типа и длительно текущим СД 2 типа ($p<0,001$).

Определялась связь низких уровней Metrn1 в сыворотке крови с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), дисфункцией эндотелия, атеросклерозом [44]. В исследование включено 260 человек, 89 из которых имели нормальную толерантность к глюкозе (1 группа), 77 – с НТГ (2 группа), 94 – с СД 2 типа (3 группа). Уровни Metrn1 в сыворотке крови значимо меньше у пациентов 3 группы по сравнению с лицами 1 группы ($p<0,001$). Уровни Metrn1 отрицательно коррелировали с концентрациями в крови глюкозы натощак, глюкозы через 2 ч после нагрузки, инсулином натощак, уровнями HbA1c (гликированный гемоглобин), hs-CRP (высокочувствительный С-реактивный белок), IL-6 (интерлейкин-6), TNF- α , показателями НОМА-IR, CIMT (толщина комплекса интима-медиа), baPWV (скорость пульсовой волны плечо-лодыжка), с концентрациями ICAM-1 (молекула клеточной адгезии, присутствующая в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток), VCAM-1 (белок, входящий в суперсемейство иммуноглобулинов, участвующий в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток, передающий сигналы), CD_{62E} (E-селектин, гликопротеин, находящийся на клеточной поверхности, относится к классу молекул клеточной адгезии) в крови. Высокий уровень Metrn1 в сыворотке крови значимо ассоциирован со сниженным риском СД 2 типа после контроля потенциальных факторов риска. Более того, эта связь оставалась значимой после дальнейшей корректировки для IL-6, TNF- α , hs-CRP, CIMT, baPWV, ICAM-1, VCAM-1, CD_{62E}. Авторы сделали вывод: 1) низкий уровень Metrn1 в сыворотке крови связан с НТГ, нарушением эндотелиальной функции и атеросклерозом; 2) Metrn1 можно считать возможным суррогатным маркёром эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, и независимым фактором риска СД 2 типа.

Изучено влияние круговых тренировок с отягощениями (в течение 8 нед) на концентрацию Metrn1 в крови и показатели ИР у больных с СД 2 типа [40]. Двадцать больных случайным образом разделены на контрольную ($n=10$, возраст 51 ± 1 год, индекс массы тела (ИМТ) $27,43\pm 0,98$ кг/м²) и экспериментальную группы ($n=10$, возраст 51 ± 1 год, ИМТ $30,12\pm 0,92$ кг/м²). Участники контрольной группы поддерживали свою ежедневную физическую активность и не занимались ка-

кой-либо систематической программой тренировок на протяжении всего исследования. Концентрации MetrnI существенно не изменились в контрольной группе, но значительно увеличились в экспериментальной группе ($p=0,001$). ИР значимо уменьшилась в экспериментальной группе ($p=0,028$).

У пациентов с диабетической нефропатией (ДН) анализировали уровни MetrnI в сыворотке крови [45]. В исследование включены 96 пациентов с СД 2 типа и 45 пациентов с ДН. Одновременно измерялся ряд параметров, включая соотношение талии к бедрам (ИТБ), ИМТ, альбумин-креатининовое соотношение (АКС), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИМЛ), альбумин-глобулиновый коэффициент (АГК), оценивалась функция печени и почек, липидный профиль крови и др. Длительность заболевания (ОР (отношение шансов): 1,12, 95% CI (доверительный интервал): 1,01–1,24, $p=0,031$), артериальная гипертензия (АГ) (ОР: 4,86, 95% CI: 1,16–20,49, $p=0,031$), уровень глюкозы в крови натощак (ОР: 1,23, 95% CI: 1,03–1,48, $p=0,025$), ИТБ (ОР: 2,53, 95% CI: 1,03–6,22, $p=0,044$) оказались независимыми факторами риска развития ДН ($p<0,05$). АГК (ОР: 0,13, 95% CI: 0,02–0,76, $p=0,024$) и MetrnI (ОР: 0,99, 95% CI: 0,98–1,00, $p=0,001$) идентифицированы как защитные факторы против ДН. Уровень MetrnI отрицательно коррелировал с тяжестью ДН ($rs=-0,447$, $p<0,001$). AUC (площадь под кривой) диагностической точности MetrnI для ДН составила 0,765 (95% CI: 0,686–0,844). MetrnI является защитным веществом при ДН; концентрация MetrnI в сыворотке крови обратно пропорциональна тяжести ДН.

Изучены уровни MetrnI в пуповинной крови и плазме крови женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом (ГСД) [46]. В исследование включено 19 женщин без ожирения с нормальной толерантностью к глюкозе, 20 женщин с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), женщины с ГСД, контролируемым диетой (18 без ожирения и 17 с ожирением), и женщины с ГСД, контролируемым инсулином (19 без ожирения и 18 с ожирением). Всем женщинам проведено плановое кесарево сечение. Наличие ожирения и ГСД у матери связаны с более низкими уровнями MetrnI в пуповинной крови; изменения уровней MetrnI в пуповинной крови могут привести к изменениям в траектории роста плода и быть определяющим фактором для метаболических нарушений в более позднем возрасте у ребёнка.

Проведённые клинические исследования доказали связь MetrnI с атеросклерозом [7–9]. Более низкая концентрация MetrnI в сыворотке крови может привести к нарушению функции эндотелия, ухудшению толерантности к глюкозе и атеросклерозу [47]. Установлена отрицательная корреляция между уровнем MetrnI в сыворотке крови и тяжестью атеросклероза [44]. Уровни MetrnI в сыворотке крови связаны с прогрессированием атеросклероза, что делает его независимым прогностическим фактором при этой патологии [48].

Изучены уровни MetrnI и CRP, общего антиоксидантного статуса (TAS), общего оксидантного статуса (TOS) и индекса окислительного стресса (OSI) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [49]. В исследование включены 64 пациента с диагнозом ОИМ и 56 здоровых лиц контрольной группы. Значительные разли-

чия обнаружены между группами по уровням глюкозы ($p<0,001$), мочевины ($p<0,001$), креатинина ($p<0,001$), Tn-I (тропонин-I) ($p<0,001$), CRP ($p<0,001$), лейкоцитов ($p<0,001$), показателям TAS ($p<0,001$), TOS ($p<0,001$), OSI ($p<0,001$), уровням MetrnI ($p<0,001$). Установлено, что существует значительная отрицательная корреляция между уровнем MetrnI, временем от начала боли в груди до поступления в отделение неотложной помощи ($r=-0,345$, $p=0,005$) и уровнем Tn-I ($r=-0,372$, $p=0,002$) у пациентов с ОИМ. Значимая корреляция не наблюдалась с возрастом ($r=-0,058$, $p=0,650$), ИМТ ($r=0,092$, $p=0,472$), TAS ($r=0,079$, $p=0,533$), TOS ($r=0,113$, $p=0,374$), OSI ($r=0,042$, $p=0,740$), CRP ($r=-0,192$, $p=0,129$). При пороговом значении MetrnI $\leq 2,55$ нг/мл его чувствительность и специфичность определены как 82,81% и 80,36% соответственно при дифференциации пациентов с ОИМ от здоровой контрольной группы.

Оценины уровни MetrnI в крови у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) [50]. Уровни MetrnI измеряли через 12 час после появления симптомов. Первичной конечной точкой являлась совокупность смертности от всех причин или нефатальный ИМ в течение 3 лет. Обследован 381 пациент (средний возраст 61 год, 21% женщин, 8% класс Killip III/IV). Уровни MetrnI связаны с возрастом, сердечно-сосудистыми факторами риска, с осложнениями ИМпST, в частности с СН и кардиогенным шоком. MetrnI независимо предсказывал смерть от любой причины или нефатальный ИМ в течение 3 лет (HR (отношение рисков), 1,86; 95% CI, 1,23–2,81; $p=0,003$). Пациенты в самом высоком тертиле ($>491,6$ пг/мл) имели более высокий риск для составной конечной точки, чем пациенты в самых низких тертилях (HR, 3,24; 95% CI, 1,92–5,44; $p<0,001$), даже после корректировки по возрасту, СД, остановке сердца, классу Killip, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и клиренсу креатинина (HR, 1,90; 95% CI, 1,10–3,29; $p=0,021$). Уровни циркулирующего MetrnI предсказывают худший исход у пациентов с ИМпST.

Изучены концентрации MetrnI в сыворотке крови у 193 пациентов с ИБС (группа контроля 156 человек) [51]. Показатели MetrnI ниже у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Концентрации MetrnI отрицательно коррелируют с ИМТ, уровнями общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), CRP, IL-1 β и IL-11, даже после корректировки с учётом потенциальных сопутствующих переменных ($p<0,05$). По сравнению с пациентами в самом высоком тертиле концентраций MetrnI пациенты в самом низком тертиле имели самые высокие риски ИБС (скорректированный OR=2,63, 95% CI=1,46–4,27, $p=0,001$). После корректировки с учётом потенциальных сопутствующих переменных концентрация MetrnI в сыворотке крови снижалась по мере увеличения количества стенозированных сосудов ($p<0,001$). Сниженная концентрация MetrnI отрицательно коррелирует с тяжестью ИБС по шкале Gensini. Данное исследование продемонстрировало значимую связь MetrnI с наличием и тяжестью ИБС, что позволяет предположить, что этот биологический маркер может стать новой перспективной терапевтической мишенью при ИБС.

Проанализированы уровни MetrnI в крови у 35 па-

циентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ) (группа контроля 30 здоровых человек) [52]. Уровни Metrnl ($p=0,001$), ТАС (общая антиоксидантная способность) ($p=0,009$) значительно снизились, тогда как TOS ($p<0,001$) и OSI ($p<0,001$) значительно увеличились у пациентов с ОИИ по сравнению со здоровыми лицами. Пороговое значение Metrnl $\leq 1,63\%$ продемонстрировало чувствительность и специфичность 91,43% и 71,43% соответственно у пациентов с ОИИ. Наблюдалась значительная отрицательная корреляция между уровнями Metrnl и размером инфаркта у пациентов с ОИИ.

Заключение. Существует современные технологии для выявления новых биологических маркеров, что создает потребность в разработке мультибиомаркерной модели для диагностики и предсказания развития ССЗ. В обзоре проведен анализ исследований, посвященных роли Metrnl в атеросклерозе и нарушениях метаболизма углеводов. Учитывая результат проведенных исследований, можно предположить, что определение уровня Metrnl окажется полезным при СД 2 типа, ИБС, при оценке риска атеросклероза и дисфункции эндотелия. Metrnl, по всей видимости, следует определять, в качестве прогностического маркера у пациентов с ИМ, СН, ОНМК. Особый интерес представляют данные по изменению уровню Metrnl на фоне физических тренировок: динамическое отслеживание концентрации этого маркера, возможно позволит следить за эффективностью таких упражнений. На момент написания статьи количество клинических и экспериментальных работ по данной теме остается ограниченным. Полученные данные отмечают Metrnl, как многообещающую молекулу с потенциалом для диагностики и прогноза при атеросклерозе и метаболических расстройствах. Тем не менее, до клинического применения Metrnl ещё далеко, поскольку имеются определённые проблемы, которые необходимо решить. Во-первых, несмотря на то, что получено некоторое представление о механизмах, с помощью которых Metrnl оказывает свое действие, большинство из этих механизмов сосредоточены на нисходящих путях, при этом исследования восходящих путей недостаточны. Несмотря на то, что КИТ идентифицирован как рецептор Metrnl, существование высокоспецифического рецептора для Metrnl до сих пор остается неясным. Идентификация конкретного рецептора станет важным шагом в выяснении терапевтических аспектов Metrnl. Ожидается, что предстоящие более обширные клинические и экспериментальные исследования покажут, что этот биологический маркер может стать ценным дополнением к лабораторным методам диагностики. Регуляция уровня и экспрессии Metrnl может стать эффективной стратегией для лечения пациентов с атеросклерозом и нарушениями углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 1-3, 7-52 СМ.
REFERENCES)

- Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М. и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (1): 53-9. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382.
- Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический эпри сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13 (1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.
- 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.
- 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. DOI: 10.1186/s12939-023-01988-2.
- Silva S., Fatumo S., Nitsch D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev*. 2024; 13 (1): 29. DOI: 10.1186/s13643-023-02442-8.
- Wong N.D., Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat. Rev. Cardiol*. 2023; 20 (10): 685-95. DOI: 10.1038/s41569-023-00877-z.
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Батов М.А., Воронкова К.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М. et al. Pentraxin-3 – a promising biological marker in heart failure: literature review. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (1): 53-9. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201382. (in Russian)
- Алиева А.М., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Аракелян Р.А., Валиев Р.К., Рахаев А.М. et al. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) is a biological marker in heart failure. *Архивъ внутренней медицины*. 2023; 13 (1): 14-23. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23. (in Russian)
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К. et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Терапия*. 2022; 1: 60-70. DOI: 10.18565/therapy.2022.1.60-70. (in Russian)
- 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. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1098570.
- Dong W.S., Hu C., Hu M., Gao Y.P., Hu Y.X., Li K. et al. Metrnl: a promising biomarker and therapeutic target for cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Commun. Signal*. 2024; 22 (1): 389. DOI: 10.1186/s12964-024-01767-8.
- Miao Z.W., Hu W.J., Li Z.Y., Miao C.Y. Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. *Acta Pharmacol. Sin*. 2020; 41 (12): 1525-30. DOI: 10.1038/s41401-020-00529-9.
- Du Y.N., Teng J.M., Zhou T.H., Du B.Y., Cai W. Meteorin-like protein overexpression ameliorates fulminant hepatitis in mice by inhibiting chemokine-dependent immune cell infiltration. *Acta Pharmacol. Sin*. 2023; 44 (7): 1404-15. DOI: 10.1038/s41401-022-01049-4.
- Huang D., Liu X., Gao X., Choi C.K., Giglio G., Farah L. et al. Meteorin-like protein/METRNL/Interleukin-41 ameliorates atopic dermatitis-like inflammation. *Allergy*. 2024. DOI: 10.1111/all.16150.
- Zhang L., Li Y., Wu Z., Shen Q., Zeng C., Liu H. et al. Metrnl inhibits choroidal neovascularization by attenuating the choroidal inflammation via inactivating the UCHL-1/NF- κ B signaling pathway. *Front. Immunol*. 2024; 15: 1379586. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1379586.
- Lu Q.B., Ding Y., Liu Y., Wang Z.C., Wu Y.J., Niu K.M. et al. Metrnl ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy. *J. Adv. Res*. 2023; 51: 161-79. DOI: 10.1016/j.jare.2022.10.014.
- Qiu Y., Nguyen K.D., Odegaard J.L., Cui X., Tian X., Locksley R.M. et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014; 157(6):1292-308. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.066.
- Li Z.Y., Song J., Zheng S.L., Fan M.B., Guan Y.F., Qu Y. et al. Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling. *Diabetes*. 2015; 64 (12): 4011-22. DOI: 10.2337/db15-0274.
- Rao R.R., Long J.Z., White J.P., Svensson K.J., Lou J., Lokurkar I. et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. 2014; 157 (6): 1279-91. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.065.
- Amano Y., Nonaka Y., Takeda R., Kano Y., Hoshino D. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats. *Physiol. Rep*. 2020; 8 (16): e14540. DOI: 10.14814/phy2.14540.

REFERENCES

18. 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. DOI: 10.3389/fphar.2021.627147.
19. Jung T.W., Lee S.H., Kim H.C., Bang J.S., Abd El-Aty A.M., Hacimüftüoğlu 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. DOI: 10.1038/s12276-018-0147-5.
20. Lee J.O., Byun W.S., Kang M.J., Han J.A., Moon J., Shin M.J. et al. The myokine meteorin-like (metrnl) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPK α 2. *FEBS J.* 2020; 287 (10): 2087-3104. DOI: 10.1111/febs.15301.
21. Lin L., Huang S., Lin X., Liu X., Xu X., Li C. et al. Upregulation of Metrnl improves diabetic kidney disease by inhibiting the TGF- β 1/Smads signaling pathway: A potential therapeutic target. *PLoS One.* 2024; 19 (8): e0309338. DOI: 10.1371/journal.pone.0309338.
22. Tayebi S.M., Motaghinasab S., Eslami R., Ahmadabadi S., Basereh A., Jamhiri I. Impact of 8-week cold-and warm water swimming training combined with cinnamon consumption on serum METRNL, HDAC5, and insulin resistance levels in diabetic male rats. *Heliyon.* 2024; 10 (8): e29742. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2024.e29742.
23. Yao Z., Lin P., Wang C., Wang K., Sun Y. Administration of metrnl delays the onset of diabetes in non-obese diabetic mice. *Endocr. J.* 2021; 68 (2): 179-88. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0351.
24. Zheng S., Li Z., Song J., Wang P., Xu J., Hu W. et al. Endothelial METRNL determines circulating METRNL level and maintains endothelial function against atherosclerosis. *Acta Pharm. Sin. B.* 2023; 13 (4): 1568-87. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.12.008.
25. Jung T.W., Pyun D.H., Kim T.J., Lee H.J., Park E.S., Abd El-Aty A.M. et al. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR δ -mediated signaling pathways. *Adv. Med. Sci.* 2021; 66 (1): 155-61. DOI: 10.1016/j.advms.2021.01.007.
26. Reboll M.R., Klede S., Taft M.H., Cai C.L., Field L.J., Lavine K.J. et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase. *Science.* 2022; 376 (6599): 1343-7. DOI: 10.1126/science. abn3027.
27. Xu L., Cai Y., Wang Y., Xu C. Meteorin-Like (METRNL) 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. DOI: 10.12659/MSM.924564.
28. Alkhairi I., Cherian P., Abu-Farha M., Madhoun A.A., Nizam R., Melhem M. et al. Increased expression of Meteorin-Like hormone in type 2 Diabetes and Obesity and its Association with Irisin. *Cells.* 2019; 8 (10). DOI: 10.3390/cells8101283.
29. Wang K., Li F., Wang C., Deng Y., Cao Z., Cui Y. et al. Serum levels of Meteorin-Like (Metrnl) are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes Mellitus and are Associated with insulin resistance. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 2337-43. DOI: 10.12659/MSM.915331.
30. Ding X., Chang X., Wang J., Bian N., An Y., Wang G. et al. Serum metrnl levels are decreased in subjects with overweight or obesity and are independently associated with adverse lipid profile. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 938341. DOI: 10.3389/fendo.2022.938341.
31. Pellitero S., Piquer-Garcia I., Ferrer-Curriu G., Puig R., Martínez E., Moreno P. et al. Opposite changes in meteorin-like and oncostatin m levels are associated with metabolic improvements after bariatric surgery. *Int. J. Obes. (Lond).* 2018; 42 (4): 919-22. DOI: 10.1038/ijo.2017.268.
32. Moradi N., Fadaei R., Roozbehkia M., Nourbakhsh M., Nourbakhsh M., Razzaghy-Azar M. et al. Meteorin-like protein and Asprosin Levels in children and adolescents with obesity and their relationship with insulin resistance and metabolic syndrome. *Lab. Med.* 2023; 54 (5): 457-63. DOI: 10.1093/labmed/lmac152.
33. Du Y., Ye X., Lu A., Zhao D., Liu J., Cheng J. et al. Inverse relationship between serum Metrnl levels and visceral fat obesity (VFO) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 161: 108068. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108068.
34. Liu M., Gao X., Tian Y., Li H., Yin Z., Han L. et al. Serum Metrnl is Decreased in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024; 17: 533-43. DOI: 10.2147/DMSO.S447127.
35. Chung H.S., Hwang S.Y., Choi J.H., Lee H.J., Kim N.H., Yoo H.J. et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 136: 100-7. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.031.
36. Fouani F.Z., Fadaei R., Moradi N., Zandieh Z., Ansari-pour S., Yekaninejad M.S. et al. Circulating levels of meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *PLoS ONE.* 2020; 15 (4): e0231943. DOI: 10.1371/journal.pone.0231943.
37. Garcia-Beltran C., Navarro-Gascon A., López-Bermejo A., Quesada-López T., de Zegher F., Ibáñez L. et al. Meteorin-like levels are associated with active brown adipose tissue in early infancy. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1136245. DOI: 10.3389/fendo.2023.1136245.
38. Saghebjo M., Einaloo A., Mogharnasi M., Ahmadabadi F. The response of meteorin-like hormone and interleukin-4 in overweight women during exercise in temperate, warm and cold water. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018; 36 (3). DOI: 10.1515/hmbci-2018-0027.
39. Alizadeh A., Alizadeh H. Downhill running exercise increases circulating level of myokine meteorin-like hormone in humans. *J. Sports Med. Phys. Fit.* 2022; 62 (5): 700-4. DOI: 10.23736/S0022-4707.21.12246-7.
40. Tayebi S.M., Golmohammadi M., Eslami R., Shakiba N., Costa P.B. The effects of Eight Weeks of Circuit Resistance Training on serum METRNL levels and Insulin Resistance in individuals with type 2 diabetes. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2023; 22 (2): 1151-8. DOI: 10.1007/s40200-023-01225-1.
41. 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. DOI: 10.1186/s12902-024-01616-2.
42. Fadaei R., Dadmanesh M., Moradi N., Ahmadi R., Shokoohi Nahrkhajaji 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): 335-40. DOI: 10.1080/13813455.2018.1538248.
43. Onalan E., Cavlı C., Dogan Y., Onalan E., Gozel N., Buran I. et al. Low serum levels of meteorin-like/subfatin: an indicator of diabetes mellitus and insulin resistance? *Endocrinol. Pol.* 2020; 71 (5): 397-403. DOI: 10.5603/EP.a2020.0038.
44. El-Ashmawy H.M., Selim F.O., Hosny T.A.M., Almassry H.N. 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. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.02.026.
45. Chen J., Li Z.Y., Xu F., Wang C.Q., Li W.W., Lu J. et al. Low Levels of Metrnl are Linked to the Deterioration of Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2024; 17: 959-67. DOI: 10.2147/DMSO.S452055.
46. Lappas M. Maternal obesity and gestational diabetes decrease Metrnl concentrations in cord plasma. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2021; 34 (18): 2991-5. DOI: 10.1080/14767058.2019.1676713.
47. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0204180.
48. Miao Z.W., Wang N., Hu W.J., Zheng S.L., Wang D.S., Chang F.Q. et al. Chronic vascular pathogenesis results in the reduced serum Metrnl levels in ischemic stroke patients. *Acta Pharmacol. Sin.* 2024; 45 (5): 914-25. DOI: 10.1038/s41401-023-01204-5.
49. Giden R., Yasak I.H. Meteorin-like protein decreases in acute coronary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023; 27 (1): 208-14. DOI: 10.26355/eurrev.202301.30873.
50. Ferrer-Curriu G., Rueda F., Revuelta-López E., García-García C., Codina P., Gálvez-Montón C. et al. Meteorin-like protein is associated with a higher risk profile and predicts a worse outcome in patients with STEMI. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).* 2023; 76 (11): 891-900. DOI: 10.1016/j.rec.2023.03.015.
51. Liu Z.X., Ji H.H., Yao M.P., 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): 271-80. DOI: 10.1111/jcmm.13915.
52. Yasak I.H., Yilmaz M., Goktekin M.C., Giden R., Koyuncu İ. Meteorin-Like Protein Levels Decrease in Patients With Acute Ischaemic Stroke. *Cureus.* 2022; 14 (11): e32042. DOI: 10.7759/cureus.32042.