

УДК: 616.34-053.2:616.126-008:614.876

Н. С. Домбровська✉, О.Я. Плєскач

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО АДІПОНЕКТИНУ В КРОВІ УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС ЙОДНОГО ПЕРІОДУ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ (огляд літератури та результати досліджень)

Мета: визначення рівня загального адипонектину в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС йодного періоду, які були опромінені в молодому віці та хворіють на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 111 УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, опромінених у молодому віці (18–35 років), які були розподілені на дві групи: I група (основна) – 66 осіб з ЦД 2 типу; II група (порівняння) – 45 осіб за наявності незміненого глюкозотолерантного тесту. Дози загального опромінення коливалися в діапазоні 10,0–860,0 мЗв. III група (нозологічного контролю) – 20 осіб, які страждають на ЦД 2 типу, але не зазнали дії іонізуючого випромінювання (ІВ); IV група – практично здорові. Групи спостереження були репрезентативними за віком. Визначалися антропометричні показники і показники глікемічного контролю. Розраховували індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Рівень загального адипонектину визначали імуноферментним методом. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програмного забезпечення Microsoft® Excel 2002.

Результати та висновки. Концентрація загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, з нормальною, надлишковою масою тіла і різними ступенями ожиріння була статистично значуще нижчою, порівняно з практично здоровими та УЛНА з нормальним глікемічним контролем. Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем загального адипонектину і ступенем ожиріння в УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу ($t = -0,367$, $p < 0,05$). Зі збільшенням тривалості захворювання відбувається зниження концентрації загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу та в групі нозологічного контролю. Найбільш сприятливий тип глікемічного профілю мали пацієнти основної групи з вищими рівнями загального адипонектину в сироватці та найнижчим індексом маси тіла (до 25 кг/м²). Збільшення індексу маси тіла супроводжувалося несприятливим поєднанням патологічних змін глікемічного метаболізму (збільшення концентрації глюкози, ІРІ, Hb_{A1c}), інсулінорезистентності (достовірне збільшення НОМА) на тлі зменшення концентрації загального адипонектину. Проведений аналіз показав відсутність достовірних відмінностей рівня адипонектину в дозових підгрупах. В той же час достовірні відмінності між основною групою і групою порівняння встановлені в 2–5-й дозових підгрупах, що обумовлено різною кількістю осіб з метаболічним синдромом (ожирінням) в групах.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, загальний адипонектин, ЧАЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 353–371.

✉ Домбровська Наталія Сергіївна, e-mail: n.s.dombrovskaya@gmail.com

N. S. Dombrovska✉, O.Ya. Pleskach

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Melnykova str., Kyiv, 04050, Ukraine

Serum content of total adiponectin in the ChNPP accident clean-up workers of the «iodine period» suffering from type 2 diabetes mellitus (literature review and research data)

Objective: assay of the total adiponectin level in the ChNPP accident clean-up workers (ACUW) of the «iodine period» exposed to ionizing radiation in a young age and suffering now from type 2 diabetes mellitus

Materials and methods. The Chernobyl Nuclear Power Plant accident clean-up workers (ACUW) of the iodine period (n=111) exposed to ionizing radiation at a young age (18–35 years) were examined in two groups: Group I (main study group, n=66) of persons with type 2 diabetes mellitus (DM) and Group II (comparison group, n=45) of persons with normal glucose challenge test results. Total radiation doses varied in the range of 10.0–860.0 mSv. Group III (nosological control group, n=20) included persons suffering type 2 DM but not exposed to ionizing radiation (IR) and Group IV were apparently healthy. All study groups were representative by the age. Anthropometric data and parameters of glycemic control were assayed. Index of the homeostatic model for assessing insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Level of total adiponectin was assayed by the immune enzyme method. Statistical processing of the data was carried out using Microsoft® Excel 2002 software.

Results and conclusions. Serum concentration of total adiponectin in the Chornobyl NPP ACUW of the iodine period and suffering type 2 DM despite having normal body weight or overweight or any degree of obesity was significantly lower compared to apparently healthy persons ACUW with and normal glycemic control. Moderate negative correlation was found between the level of total adiponectin and degree of obesity in the ACUW suffering type 2 DM ($t = -0.367$, $p < 0.05$). With an increase in the duration of the disease there was a decrease in serum concentration of total adiponectin in the Chornobyl NPP ACUW of iodine period suffering type 2 DM and in the group of nosological control. The most favorable type of glycemic profile was peculiar for patients in the main group with higher levels of total serum adiponectin and the lowest body mass index (up to 25 kg/m²). An increase in the body mass index was accompanied by an adverse combination of abnormalities in glycemic metabolism (increased glucose concentration, IRI, and Hb_{A1c}), insulin resistance (a significant increase in HOMA) against the background of a decrease in concentration of total adiponectin. No significant differences were found in adiponectin levels in dose subgroups. At the same time, the reliable differences between the main group and comparison group were found in the 2–5th dose subgroups, which are due to differences in numbers of people with metabolic syndrome (obesity) in the groups.

Key words: diabetes mellitus type 2, general adiponectin, ChNPP.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:353–371.

Поширеність цукрового діабету (ЦД) в світі постійно зростає і на сьогодні говорять про пандемію ЦД 2 типу: на 01.01.2015 р. в світі на нього страждають 415 млн осіб [1]. Висока частота ЦД 2 типу відмічається і в Україні [2]. Згідно з офіційними статистичними даними, в учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС у післяаварійні роки захворюваність на ЦД 2 типу коливалась у межах 24,6–33,5 на 10 000 населення та істотно переважала цей показник у осіб, непричетних до участі в ліквідації наслідків аварії [3]. Результати проведеного ретроспективного дослідження 10 033 постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, за даними клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР) ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН Ук-

Prevalence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing worldwide and today this refers to a pandemic of type 2 diabetes, namely on January 1, 2015, there were 415 million patients worldwide [1]. High incidence of type 2 diabetes is also observed in Ukraine [2]. According to official statistics in the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) accident survivors the incidence of type 2 DM in the post-accident period ranged from 24.6 to 33.5 per 10,000 population, and significantly exceeded this value among people not involved in the clean-up workers of an accident [3]. According to the data of the Clinical and epidemiological register (KER) of the National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

раїни» (ННЦРМ), свідчать про високу частоту ЦД серед УЛНА [3]. Через 25 років після аварії його частота дорівнювала 14,2 %, що в 2,5 раза більше, ніж серед евакуйованих і жителів радіоактивно забруднених територій. Ретроспективний аналіз даних клініко-епідеміологічного реєстру в динаміці 1992–2015 рр. показав висоту частоту нетиреоїдної незлоякісної ендокринної патології в УЛНА йодного періоду, що були опромінені в молодому віці. Частота ЦД в них у 2014–2015 рр. досягла 16,05 %, що майже в 4 рази перевищувало цей показник у 1992–1993 рр. (4,82 %). На етапах спостереження мали місце деякі коливання цього показника, проте вони суттєво перевищували загальнодержавний рівень [4].

Сполучення ЦД 2 типу з інсулінорезистентністю (ІР) є причиною виникнення і швидкого прогресування у пацієнтів серцево-судинних захворювань (атеросклерозу, гіпертонічної хвороби) та цілої низки інших захворювань [5].

Останні десятиріччя привели до еволюції поглядів на роль жирової тканини в регуляції енергетичного метаболізму людини. Сьогодні відомо, що жирова тканина – це активний ендокринний і паракринний орган з різними функціями. Доведена не тільки проліферація і гіпертрофія адипоцитів, але й розвиток низькоградієнтного запалення. Низькоградієнтне запалення – це системне неспецифічне хронічне запалення, яке не супроводжується інфільтрацією антиген-залежними імунними клітинами «запалених» тканин або органів. Запалення жирової тканини сприяє розвитку ІР, метаболічного синдрому (МС) і в подальшому – ЦД 2 типу. Все це відбувається в «metabolic tissues» та визначається терміном «metaflammation» [5–8].

Жирова тканина синтезує регуляторні протеїни, які отримали назву «адипокіни» («адипоцитокіни»), що відіграють суттєву роль в хронічному системному низькоградієнтному запаленні. До його маркерів відносяться прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-6); адипоцитокіни (лептин, вісфатин, хемерин); хемокіни; гострофазні протеїни (С-реактивний протеїн, фібриноген). Все це обумовлює патологічний процес з наступним впливом його на сигнальні шляхи, залучені до патогенезу ЦД 2 типу. Збільшення кількості прозапальних цитокінів обумовлює послаблення інсулінових сигналів з наступним апоптозом і деструкцією β -клітин. В той же час в організмі існують механізми протидіабетичного захисту, що включають збільшення кількості субпопуляцій протизапальних макрофагів (M2), збільшення продукції антидіабетичних і регуляторних протизапальних ци-

(NRCRM) indicate a high incidence of DM among the ACUW [3]. 25 years after the accident, its frequency was 14.2%, which is 2.5 times more than among evacuees and inhabitants of radioactively contaminated territories. Retrospective review of the data of the Clinical and epidemiological registry within 1992–2015 showed the high incidence of non-thyroid non-malignant endocrine disease in the ACUW of the iodine period exposed to ionizing radiation at a young age. Incidence of DM in them in 2014–2015 reached 16.05%, which is almost 4 times higher than in 1992–1993 (4.82%). Some fluctuations of this parameter occurred at the monitoring stages, but they significantly exceeded the national level [4].

Combination of type 2 DM with insulin resistance (IR) is the reason for the emergence and rapid progression of cardiovascular diseases (atherosclerosis, hypertension) and a range of other diseases [5].

Recent decades the evolution of views occurred on the role of adipose tissue in regulating of human energy metabolism. Today it is known that fatty tissue is an active endocrine and paracrine organ with various functions. Not only proliferation and hypertrophy of adipocytes are proven, but also the development of low-gradient inflammation. Low-gradient inflammation is a systemic nonspecific chronic inflammation that is not accompanied by infiltration by antigen-dependent immune cells of «inflamed» tissues or organs. Inflammation of adipose tissue contributes to development of the IR, metabolic syndrome (MS), and further to type 2 DM. All this occur in «metabolic tissues» and is defined by the term «metaflammation» [5–8].

The fatty tissue synthesizes regulatory proteins called «adipokine» («adipocytokines»), which play a significant role in chronic systemic low-gradient inflammation. Its markers include proinflammatory cytokines (FNP- α , IL-6), adipocytokines (leptin, visfatin, chemerin), chemokines, acute phase proteins (C-reactive protein, fibrinogen). All this causes the pathological process with subsequent impact on signaling pathways involved in pathogenesis of type 2 DM. Increase in amount of proinflammatory cytokines causes a decrease in insulin signals with subsequent apoptosis and β -cell destruction. At the same time there are mechanisms of antidiabetic protection, which include an increase in the number of sub-populations of anti-inflammatory macrophages (M2), increased production of antidiabetic and regulatory anti-inflammatory cytokines,

токинів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 та ІЛ-1РА, адипонектину, оментину, а також блокаторів рецепторів низки хемокинів, що запобігають розвитку і перебігу низькоградієнтного запалення [5β8].

Проте механізми формування ЦД 2 типу та його ускладнень залишаються вивченими недостатньо. В останні роки особливої уваги набуло вивчення ролі гормонів, що продукуються жировою тканиною. Істотна кількість досліджень механізмів формування ЦД 2 типу стосується ролі лептину, в тому числі і в УЛНА на ЧАЕС [9]. В той же час першим адипоцитокіном, що має протективну дію, є адипонектин, проте його значення у формуванні ЦД 2 типу в УЛНА на ЧАЕС не вивчалось.

Дослідження адипонектину розпочалися у 1990-х роках, коли він був ідентифікований чотирма незалежними групами, за допомогою різних експериментальних підходів, в мишей і людини [10].

Існують три ізоформи адипонектину: тример або мономерний (низькомолекулярний) адипонектин (LMW, low molecular weight); гексамер (MMW, medium molecular weight) і мультимерна ізоформа або високомолекулярний адипонектин (HMW, high molecular weight), причому 1 % від загального вмісту в плазмі складають фрагменти його протеолізу. Останніми роками підтверджена відсутність відмінностей в ефектах загального і високомолекулярного адипонектинів у пацієнтів з ЦД 2 типу [11].

На цей час проведено велику кількість досліджень адипонектину. Розшифрована величина його молекули (26кДа) та амінокислотний склад, встановлено що він експресується переважно в жировій тканині зрілими адипоцитами [6, 7]. Ген, продуктом якого є адипонектин, локалізований на хромосомі 3q27 в локусі, який геномні дослідження пов'язують з ризиком розвитку вісцерального ожиріння і метаболічного синдрому [12].

Плейотропні ефекти адипонектину (інсулін-сенсibiliзуючі, антиоксидантні, імунологічні, кардіопротективні, антиатерогенні, безпосередня участь у метаболізмі жирних кислот, глюкози і т. ін.) проявляються як у підтримці енергетичного гомеостазу, так і в пригніченні запальних та імунних реакцій організму, що відіграють важливе значення в патогенезі МС і в подальшому ЦД 2 типу, проте механізм його участі до кінця не з'ясовано [5–8, 13–16].

Гальмування апоптозу (кардіопротективний ефект адипонектину) реалізується різними внутрішньо-оклітинними механізмами: за рахунок підвищення активності АМПК, АКТ, церамідази і сфінгозину-1 (білок з антиапоптотичними властивостями), інгібу-

і.e. IL-4, IL-10, IL-13 and IL-1RA), adiponectin, omentin, as well as blockers of receptors of a number of chemokines that prevent development and progress of the low-gradient inflammation [5β8].

However, mechanisms of the type 2 DM and its complications onset remain studied insufficiently. Recent years a special attention has been paid to the role of hormones produced by adipose tissue. High enough number of investigations in the field of pathogenetic mechanisms of type 2 DM refers to the role of leptin, including that in the ChNPP ACUW [9]. Meanwhile, adiponectin is the first adipocytokine with a protective effect, but its role in pathogenesis of type 2 DM in the ChNPP ACUW has not been studied.

Studies on adiponectin had begun in the 1990s, when it was identified in mice and humans by the four independent groups of researchers, using various experimental approaches, [10].

There are three isoforms of adiponectin: trimer or monomeric (low molecular weight) adiponectin (LMW, low molecular weight); hexamer (MMW, medium molecular weight) and multimeric isoform or high molecular (i.e. macromolecular) adiponectin (HMW, high molecular weight), with 1% of the total plasma content being fragments of its proteolysis. In recent years, the absence of differences in the effects of general and high-molecular adiponectin in patients with type 2 DM has been confirmed [11].

To date, a large number of adiponectin studies have been conducted. Size of its molecule (26 kDa) and amino acid composition are identified, and it is established that it is expressed mainly in adipose tissue adipocytes [6, 7]. Gene of adiponectin is localized on chromosome 3q27 in the locus, which is according to the results of genomic studies is associated with the risk of developing visceral obesity and metabolic syndrome [12].

The pleiotropic effects of adiponectin (insulin sensitizing, antioxidative, immune, cardioprotective, antiatherogenic, direct involvement in metabolism of fatty acids, glucose, etc.) are manifested both in maintaining the energy homeostasis and in suppressing the inflammatory and immune responses of organism that play an important role in pathogenesis of MS and subsequent type 2 DM, but the mechanism of its involvement is not fully understood [5–8, 13–16].

Suppression of apoptosis (cardioprotective effect of adiponectin) is realized by various intracellular mechanisms: by increasing the activity of AMPK, АКТ, ceramidase and sphingosine-1 (protein with antiapoptotic properties), caspase-8 inhibitory

ючої активності каспази-8 та безпосереднього впливу на ендотеліальну функцію і ангиогенез [5–8, 14–16].

Антиоксидантні і протизапальні захисні механізми адипонектину можуть реалізовуватися через підвищення активності ЦОГ 2, що призводить до збільшення синтезу простагландину E2, який володіє протизапальним ефектом. Адипонектин знижує концентрацію супероксиду в ендотелії та інгібує секрецію флавопротеїдів NADH-оксидази (gp91phox), що відповідають за його синтез, ефективно підвищує продукцію оксиду азоту (NO) в клітинах ендотелію за рахунок активації ендотеліальної NO-синтази. Все це призводить до зменшення оксидативного стресу та активності запальних процесів [16].

Імунологічні ефекти адипонектину обумовлені пригніченням синтезу прозапальних та активацією – протизапальних цитокінів. Глобулярний адипонектин пригнічує TLR4-стимульовану (Toll-like receptor 4) активацію ядерного фактора NF- κ B, що стимулює транскрипцію багатьох прозапальних генів, які кодують адипоцитокіни, цитокіни (ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-8, ІЛ-1 β) та хемокіни (CCL2, CCL5, CCL11) [20]. Адипонектин стимулює синтез важливих протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 та ІЛ-1RA (антагоніст рецептора ІЛ-1) у моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах, а також пригнічує утворення інтерферону- γ (IFN γ) у ЛПС-стимульованих макрофагах [17].

В досліджах *in vivo* показано, що адипонектин стимулює ревазуляризацію тканин у гризунів, що зазнали ішемії; *in vitro* показано, що адипонектин стимулює міграцію ендотеліоцитів і клітин-попередників та їх диференціацію в капілярноподібні структури [18], що вказує на роль адипонектину в процесах ангиогенезу.

Показано безпосередню участь адипонектину у метаболізмі жирних кислот. Експериментальні дані демонструють, що адипонектин підвищує експресію ліпопротеїн-ліпази і рецептора ліпопротеїнів дуже низької щільності в клітинах скелетних м'язів гризунів. Підвищення експресії ліпопротеїн-ліпази може бути опосередковане через активацію PPAR γ і збільшення кількості FABP4, який бере участь як у внутрішньоклітинному транспорті жирних кислот, так і передачі сигналу від рецепторів PPAR α [19].

Основні метаболічні ефекти адипонектину обумовлені активацією АМПК (АМФ-активована протеїнкіназа) та ядерних рецепторів PPAR. АМПК є сенсором енергетичного статусу клітини і відіграє ключову роль у забезпеченні системного енергетичного балансу за рахунок регулювання прийому їжі,

activity and direct effect on endothelial function and angiogenesis [5–8, 14–16].

Antioxidative and anti-inflammatory protective properties of adiponectin can be realized due to increased activity of COX 2 that leads to increase in synthesis of prostaglandin E2, which has an anti-inflammatory effect. Adiponectin reduces the concentration of superoxide in endothelium and inhibits secretion of the flavoprotein NADH oxidase (gp91phox) responsible for its synthesis, effectively enhances the production of nitric oxide (NO) in endothelium cells by activating the endothelial NO synthase. All this leads to a decrease in oxidative stress and activity of inflammation [16].

Immunological effects of adiponectin are due to inhibition of synthesis of proinflammatory cytokines and activation of anti-inflammatory ones. Globular adiponectin suppresses the TLR4-stimulated (Toll-like receptor 4) activation of the NF- κ B nuclear factor, which stimulates the transcription of many proinflammatory genes encoding adipocytokines, cytokines (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-1 β), and chemokines (CCL2, CCL5, CCL11) [20]. Adiponectin stimulates the synthesis of important anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and IL-1RA (an IL-1 receptor antagonist) in monocytes, macrophages, dendritic cells, and inhibits the formation of interferon- γ (IFN γ) in LPS-stimulated macrophages [17].

In vivo studies the adiponectin has been shown to stimulate revascularization of tissues in the ischemic rodents. It has been shown *in vitro* that adiponectin stimulates migration of endothelial cells and precursor cells and their differentiation in the capillary-like structures [18], indicating the role of adiponectin in the processes of angiogenesis.

Direct involvement of adiponectin in metabolism of fatty acids is shown. Experimental data demonstrate that adiponectin enhances expression of lipoprotein lipase and a very low density lipoprotein receptor in rodent skeletal cells. Increased expression of lipoprotein lipase may be mediated through the activation of PPAR γ and an increase in the amount of FABP4 involved both in the intracellular transport of fatty acids and signaling from the PPAR α receptor [19].

Key metabolic effects of adiponectin are due to activation of AMPK (AMP-activated protein kinase) and nuclear PPAR receptors. AMPK is a sensor of the energy status of the cell and plays a key role in ensuring the system's energy balance by regulating food intake, body weight, glucose metabo-

маси тіла, метаболізму глюкози та ліпідів. Олігомерні форми адипонектину стимулюють фосфорилювання і активацію АМПК у печінці, тоді як глобулярний адипонектин проявляє даний ефект як у скелетних м'язах, так і в тканині печінки. Активація АМПК збільшує продукцію енергії (споживання глюкози і жирних кислот) та інгібує енерговитратні реакції (глюконеогенез і синтез жирних кислот) [20].

Адипонектин бере безпосередню участь в обміні глюкози і ліпідів, а саме: полегшує інсулін-стимульований транспорт глюкози (GLUT4-опосередкований) через активацію АКТ2. Зниження рівня глюкози в крові також відбувається за рахунок активації АМПК та інгібування ацетил-КоА карбоксилази [6, 7, 20, 21]. Адипонектин може підвищувати чутливість до інсуліну опосередковано через зниження експресії TNF- α макрофагами і ендотелієм, оскільки відомо, що даний цитокін порушує проведення внутрішньоклітинного сигналу від інсулінового рецептора, сприяючи тим самим розвитку ІР. Таким чином, адипонектин збільшує споживання глюкози тканинами і розглядається як ендогенний інсуліносенситайзер [20, 21].

Численні клінічні дослідження демонструють, що зниження концентрації адипонектину в сироватці пов'язане з розвитком інсулінорезистентності та ЦД 2 типу і що існує зворотний зв'язок між низьким рівнем адипонектину та високим ризиком розвитку ІР та ЦД 2 типу [23–26].

Результати тривалих проспективних досліджень показали, що зниження рівня адипонектину відмічене ще на стадії розвитку метаболічного синдрому, основним компонентом якого є ожиріння [25, 26].

У мета-аналізі, що включав понад 14 тисяч пацієнтів з 13 проспективних досліджень, було показано, що підвищення рівня адипонектину асоційоване зі значимим зниженням ризику розвитку цукрового діабету 2 типу у дорослих [23].

В той же час J. R. Singer зі співавторами виявили взаємозв'язок між підвищенням адипонектину і збільшенням загальної смертності у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [28].

Японськими дослідниками продемонстровано, що значення адипонектину в сироватці менше 4 нг/мл є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинної патології [29].

Гіпоадипонектинемія є фактором ризику розвитку есенціальної АГ, а ряд авторів демонструють негативний взаємозв'язок між рівнем адипонектину і показниками САТ і ДАТ у пацієнтів з есенціальною АГ [30].

lism and lipids. Oligomeric forms of adiponectin stimulate phosphorylation and activation of AMPK in the liver, whereas globular adiponectin exhibits this effect both in skeletal muscle and in the liver tissue. Activation of AMPK increases energy production (consumption of glucose and fatty acids) and inhibits energy-consuming reactions (gluconeogenesis and fatty acid synthesis) [20].

Adiponectin is directly involved in glucose and lipid metabolism, namely facilitates the insulin-stimulated glucose transport (GLUT4-mediated) by activating the AKT2. Lower blood glucose levels are also due to activation of AMPK and inhibition of acetyl-CoA carboxylase [6, 7, 20, 21]. Adiponectin may increase insulin sensitivity by indirectly reducing of TNF- α expression by macrophages and endothelium, since it is known that this cytokine interferes with intracellular signaling from insulin receptor, thus contributing to the development of IR. Thus, adiponectin increases glucose consumption by tissues and is considered an endogenous insulin sensitiser [20, 21].

Numerous clinical studies have shown that serum adiponectin concentrations are associated with development of the insulin resistance and type 2 diabetes, and that there is a link between low levels of adiponectin and high risk of IR and type 2 DM [23–26].

Results of the long-term prospective studies have shown that reduction of adiponectin levels is noted at the stage of development of metabolic syndrome with obesity being the main component of which [25, 26].

In a meta-analysis involving more than 14,000 patients from 13 prospective studies it has been shown that adiponectin elevation is associated with significant reduction of the risk of developing type 2 DM in adults [23].

At the same time, J. R. Singer et al. found an association between the increased adiponectin level and an increase in the overall mortality in adult patients with type 2 DM [28].

Japanese researchers have shown that serum adiponectin content less than 4 ng/ml is an independent risk factor for cardiovascular disease [29].

Low serum content of adiponectin is a risk factor for the development of essential hypertension, and a number of authors demonstrate a negative relationship between the level of adiponectin and values of systolic and diastolic arterial blood pressure in patients with essential hypertension [30].

В популяційному дослідженні осіб похилого віку показано, що рівень адипонектину має зворотний зв'язок з ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [31]. В іншому дослідженні пацієнтів з болем у грудній клітці під час коронарної ангиографії, рівень адипонектину був оцінений як незалежний прогностичний фактор подальшого інфаркту міокарда та смертності [32].

Епідеміологічні дані показують, що адипонектин поліпшує холестериновий обмін, захищає від ураження коронарних артерій; він негативно корелює з рівнем ТГ, і позитивно – з ЛПВЩ як у загальній популяції, так і у хворих з ожирінням, що доводить роль даного адипокіну в порушеннях метаболізму ліпідів. У 10-річному популяційному когортному дослідженні показано, що високий рівень адипонектину у європейських чоловіків незалежно від інших факторів знижує ризик серцево-судинної смертності [33].

У проспективному дослідженні Pischon зі співавт. показано, що підвищення адипонектину на 20 % у здорових дорослих чоловіків пов'язане з дворазовим зниженням ризику розвитку інфаркту міокарда і семиразовим зменшенням ризику кальцифікації коронарних артерій [34].

Проте існують відомості, що високий рівень адипонектину не знижує ризик серцево-судинної смертності [35].

В останні роки з'явилися дані про несприятливу прогностичну значимість високого рівня адипонектину сироватки у підвищенні ризиків розвитку серцево-судинної патології. Так, у роботі Ghanbari зі співавт. (2013) на групі більше 1 000 дорослих без цукрового діабету 2 типу був виявлений кореляційний взаємозв'язок високого рівня адипонектину з розвитком хронічної серцевої недостатності [36].

Н. Teoh зі співавт. пояснюють парадоксальне збільшення адипонектину розвитком резистентності до даного адипокіну, проте точні механізми, що пояснюють підвищення серцево-судинних ризиків при збільшенні концентрації адипонектину сироватки дотепер не встановлені [37].

Знайдена кореляція між порушенням експресії гена рецептора адипонектину та ІР в осіб без діабету, котрі мають близьких родичів з цим захворюванням. Ці дані розкривають новий патофізіологічний аспект: при низькоградієнтному запаленні жирової тканини не тільки знижена секреція адипонектину, але й розвивається адипонектинорезистентність. Одночасна резистентність до адипонектину та інсуліну сприяє

In a population study among the elderly people it has been shown that the level of adiponectin has an inverse relationship with the risk of coronary heart disease (CHD) [31]. In another study in patients with chest pain during coronary angiography the adiponectin levels were assessed as an independent prognostic factor for subsequent myocardial infarction and mortality [32].

Epidemiological data show that adiponectin improves cholesterol metabolism, protects against coronary artery disease, its serum content negatively correlates with the level of TG and positively correlates with HDL cholesterol both in general population and patients with obesity, which proves the role of this adipokine in disorders of lipid metabolism. A 10-year population cohort study has shown that high levels of adiponectin in European men, regardless of other factors, reduce the risk of cardiovascular mortality [33].

In a prospective study by Pischon et al. it has been shown that the increase of adiponectin level by 20% in healthy adult adults is associated with a twice decreased risk of myocardial infarction and a sevenfold reduction in the risk of coronary artery calcification [34].

However, there is an evidence that a high level of adiponectin does not reduce the risk of cardiovascular mortality [35].

In recent years the evidence emerged of an adverse prognosis in case high serum adiponectin levels through the increasing risk of cardiovascular disease. So, in the work of Ghanbari et al. (2013) in a group of over 1,000 adults without type 2 DM a correlation between the high level of adiponectin and the development of chronic heart failure was detected [36].

H. Teoh et al. explain the paradoxical increase in adiponectin level by the development of resistance to this adipokin, but precise mechanisms that explain the increase in cardiovascular risk with increasing serum adiponectin concentrations have not been established [37].

A correlation was found between the adiponectin receptor gene expression and IR mutilation in non-diabetic individuals with close relatives having this disease. These data reveal a new pathological aspect, namely that a low-gradient inflammation of adipose tissue not only reduces the secretion of adiponectin, but also develops the adiponectin resistance. Simultaneous resistance to adiponectin and insulin promotes the progression

прогресуванню ЦД 2 і визначає складності лікування [38].

Незважаючи на суперечливі результати рандомізованих клінічних досліджень, визначення адипонектину розглядається як клінічно значимий біомаркер виникнення ІР та додатковий критерій щодо діагностики МС (зворотня кореляція між рівнем адипонектину і чутливістю тканин до інсуліну) [27, 39].

Наявність плеїотропних ефектів, а саме: здатність адипонектину збільшувати чутливість до інсуліну в поєднанні з його протизапальними і антиатерогенними, кардіопротективними властивостями зробили цей адипоцитокін перспективним терапевтичним інструментом на майбутнє, для потенційного застосування при станах, пов'язаних з гіпоадипонектиемією [40–42].

Відомо, що дієта відіграє важливу роль у розвитку ЦД. Дотепер було проведено декілька досліджень дієтичних предикторів концентрації адипонектину в крові. В рандомізованому дослідженні встановлено, що середземноморська дієта та оптимізована фізична активність, спрямовані на зниження маси тіла, значно зменшують ІМТ і одночасно збільшують концентрацію адипонектину [43]. Дієта, збагачена продуктами, які містять кон'юговану лінолеву кислоту збільшує концентрацію загального адипонектину в крові [44].

Проте існують відомості про відсутність змін концентрації адипонектину при застосуванні дієтичного харчування і оптимізації фізичної активності [45, 46].

Нині зі зміною концентрації адипонектину пов'язують широке коло фармпрепаратів і кількість досліджень невпинно зростає, проте результати носять суперечливий характер [47–51].

Кількість робіт, що характеризують рівень загального адипонектину в сироватці крові при впливі ІВ нечисленна і стосується експерименту та проведення радіотерапевтичних процедур з приводу лікування онкологічних захворювань (відомості про ІМТ і наявність ЦД 2 типу в роботах відсутні).

В експерименті при одноразовому опроміненні мишей в дозах 3 і 6 Гр встановлено, що рівень адипонектину не зазнавав суттєвий змін, тоді як рівень лептину істотно підвищувався [52].

При лікуванні лейкемії із застосуванням краніо-церебрального опромінення (18 осіб у віці 18,2 року) встановлено зниження рівня загального адипонектину і підвищення рівня лептину (з урахуванням коректування маси тіла), проте, на думку авторів, це обумовлене збільшенням жирової маси тіла (визна-

of type 2 DM and accounts the complexity of treatment [38].

Despite controversial results of randomized clinical trials the adiponectin is considered to be a clinically significant biomarker for the onset of IR and an additional criterion for MS diagnosing (a reverse correlation between the adiponectin and tissue susceptibility to insulin) [27, 39].

Presence of pleiotropic effects, namely the ability of adiponectin to increase insulin sensitivity in combination with its anti-inflammatory, anti-atherogenic, and cardioprotective properties makes this adipocytokine a promising therapeutic tool for the future, just for a potential use in conditions associated with hypoadiponectinemia [40–42].

It is known that a diet plays an important role in the development of DM. To date, several studies have been conducted on the dietary predictors of blood concentrations of adiponectin. It was found in a randomized study that the Mediterranean diet and optimized physical activity aimed at reducing of body weight significantly reduce the BMI and simultaneously increase the concentration of adiponectin [43]. A diet enriched with products containing conjugated linoleic acid increases the blood concentration of total adiponectin [44].

However, there is evidence concerning no change in concentration of adiponectin upon introduction of dietary nutrition and optimization of physical activity [45, 46].

Currently, a change in the concentration of adiponectin is associated with a wide range of pharmaceuticals and a number of studies is constantly rising, but the results are controversial [47–51].

Number of papers characterizing the level of total blood serum adiponectin under the influence of IR is low and concerns the experiments and conducting of radiotherapeutic procedures for cancer treatment (no data on BMI and presence of type 2 DM are provided in the works).

In an experiment with one-time irradiation of mice at doses of 3 and 6 Gy, it was found no significant changes of adiponectin level were found, while the level of leptin was significantly increased [52].

In the treatment of leukemia with the use of cranio-cerebral irradiation (18 people aged 18.2 years), a decrease in the level of general adiponectin and a rise in the level of leptin (taking into account the correction of body weight) was established, however, according to the authors, this was due to

чалася за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії) [53, 54].

Таким чином, дослідження рівня загального адипонектину в УЛНА на ЧАЕС, які хворіють на ЦД 2 типу є актуальною проблемою в зв'язку з наявністю в нього плейотропних ефектів (інсулін-сенсibiliзуючих, антиоксидантних, імунологічних, кардіопротективних, антиатерогенних, безпосередньої участі у метаболізмі жирних кислот, глюкози і т. ін.), що відіграють важливе значення в патогенезі МС і тим самим можуть виступати перспективним терапевтичним інструментом.

МЕТА

Метою даного дослідження було визначення рівня загального адипонектину в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які були опромінені в молодому віці та хворіють на ЦД 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 111 УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які були опромінені у молодому віці (18–35 років) в діапазоні доз зовнішнього опромінення 10–860 мЗв. УЛНА на ЧАЕС були розподілені на дві групи: I група (основна) – 66 осіб, які страждають на ЦД 2 типу; II група (порівняння) – 45 за наявності незміненого глюкозотолерантного тесту; III група (нозологічного контролю) – 20 осіб, які страждають на ЦД 2 типу, але не зазнали дії іонізуючого випромінювання (ІВ); IV група (практично здорові) – 30 осіб, які не мали відношення до аварії на ЧАЕС, за наявності незміненого глюкозотолерантного тесту. Групи спостереження були репрезентативними за віком. Визначалися антропометричні показники (зріст та маса тіла) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), ОТ та співвідношення ОТ/ОС. Нормальним вважається ІМТ, що складає 18,5–24,9 кг/м²; надлишкова вага тіла (передожиріння) характеризується його величинами 25,0–29,9 кг/м²; ожиріння – понад 30,0 кг/м². Діагностика і визначення ступеня компенсації ЦД 2 типу проведені згідно з Національними рекомендаціями. Рівень глюкози натще та післяпрандіальної у плазмі периферичної крові визначали глюкозооксидазним методом. Концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали імуноферментним аналізом за допомогою тест-наборів (EIA-2935, DRG, США), (референтні значення 0–100 мкОд/мл, чутливість набору – 1,76 мкОд/мл). Розраховували індекс гомеостатичної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Рівень загального адипонектину

an increase in body fat mass (determined by means of dual-energy X-ray absorptiometry) [53, 54].

Thus, the studies of general adiponectin level in the ChNPP ACUW suffering type 2 DM, is an actual issue due to pleiotropic effects of adipokine, namely the insulin-sensitizing, antioxidant, immunological, cardioprotective, anti-atherogenic, direct involvement in the metabolism of fatty acids, glucose, etc. effects that play an important role in pathogenesis of MS and thus can be a promising therapeutic tool.

OBJECTIVE

Estimation of the adiponectin level in the ChNPP ACUW of a iodine period who were exposed to ionizing radiation in a young age and suffer the type 2 DM was the study objective.

MATERIALS AND METHODS

The ChNPP ACUW (n=111) of the iodine period who were irradiated at the young age (18–35 years) in the range of external exposure doses of 10–860 mSv were examined. The ChNPP ACUW were selected into the two groups, namely Group I (main study group, n=66) of persons with type 2 diabetes mellitus (DM) and Group II (comparison group, n=45) of persons with normal glucose challenge test results. Group III (nosological control group, n=20) included persons suffering type 2 DM but not exposed to ionizing radiation (IR) and Group IV were apparently healthy persons (n=30) who were not exposed due to the Chernobyl accident and had an unchanged glucose tolerant test results. Observational groups were representative by age. Anthropometric indices (height and body weight) were determined with the subsequent calculation of the body mass index (BMI), waist circumference (WtC) and the waist-to-hip ratio (WHR). The normal BMI is 18.5–24.9 kg/m², excessive body weight (pre-obesity) is characterized by its values of 25.0–29.9 kg/m², obesity is established if BMI > 30.0 kg/m². Diagnosis and assessment of compensation degree for type 2 DM have been conducted in accordance with the National Recommendations. Fasting and postprandial glucose levels in plasma of peripheral blood were determined by the glucose oxidase method. Concentration of immunoreactive insulin (IRI) was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (EIA-2935, DRG, USA) (reference values 0–100 μU/mL, sensitivity of the kit was 1.76 μU/mL). The homeostatic model index for assessing the insulin resistance (HOMA-IR) was calculated.

визначали імуноферментним методом (ELISA) відповідно до інструкцій виробника (RD195023100, BioVendor, Чехія), (референтні значення 0–100 мкг/мл; чутливість набору – 0,026 мкг/мл). Дозу зовнішнього опромінення враховано на основі даних безпосереднього контролю і використання даних реконструкції доз, що виконані відділом дозиметрії ДУ «ННЦРМ НАМН України». Дози зовнішнього опромінення коливалися в діапазоні 10,0–860,0 мЗв. За дозами опромінення пацієнти були розподілені на п'ять підгруп: 1-ша – дози опромінення до 49,9 мЗв; 2-га – 50,0–99,9 мЗв; 3-тя – 100,0–249,9 мЗв; 4-та – 250–499,9 мЗв і 5-та – понад 500,0 мЗв.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою програмного забезпечення Microsoft® Excel 2002.

Під час клінічного дослідження, проведеного у 2014–2016 рр., дотримувалися заходів безпеки для здоров'я пацієнтів, захисту їх прав, морально-етичних норм і принципів, які передбачаються Гельсінкською декларацією, Конвенцією Ради Європи з прав людини та відповідним законом України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, порівняно з практично здоровими і УЛНА з нормальним глікемічним контролем виявлено достовірну гіперглікемію, інсулінорезистентність (суттєве підвищення індексу HOMA-IR) та зниження рівня загального адипонектину в сироватці крові (табл. 1). Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем загального адипонектину і ступенем ожиріння ($t = -0,367$, $p < 0,05$).

Коефіцієнт кореляції загального адипонектину з надлишком абдомінальної жирової тканини, що визначався за вимірюванням ОТ і співвідношення ОТ/ОС, становив в основній групі $r = -0,540$ і $r = -0,579$ (обернений середньої сили); в групі нозологічного контролю відповідно $r = -0,758$ і $r = -0,809$ (обернений сильний), що підтверджує тезу про більшу інформативність вісцерального ожиріння порівняно з ІМТ.

Надлишок жирової тканини в УЛНА йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, та пацієнтів групи нозологічного контролю супроводжувався збільшенням інсулінорезистентності (концентрація інсуліну, індекс HOMA), порушеннями вуглеводного обміну (концентрація ІРІ, глюкози та Hb_{A1c}), що

Total adiponectin level was determined by the immunoenzyme technique (ELISA) according to the manufacturer's instructions (RD195023100, BioVendor, Czech Republic) (reference values 0–100 $\mu\text{g}/\text{mL}$; sensitivity of the kit was 0.026 $\mu\text{g}/\text{mL}$). The external radiation dose is taken into account according to the direct control data and using the dose reconstruction data performed by the Dosimetry department of the NRCRM NAMS of Ukraine. Doses of external irradiation varied in the range of 10.0–860.0 mSv. According to exposure doses the patients were divided into five subgroups: 1 – radiation doses up to 49.9 mSv, 2nd – 50.0–99.9 mSv, 3rd – 100.0–249.9 mSv, 4th – 250–499.9 mSv, and 5th – over 500.0 mSv.

Statistical processing of the study data was carried out using the Microsoft® Excel 2002 software.

During the clinical study conduction in 2014–2016 the safety of patients' health, protection of their rights, moral and ethical standards, the principles enshrined in the Helsinki Declaration, the Council of Europe Convention on Human Rights and the relevant law of Ukraine were followed and adhered.

RESULTS AND DISCUSSION

In the examined ACUW of the iodine period suffering type 2 DM a reliable hyperglycemia, insulin resistance (a significant increase in the HOMA-IR index) and a decrease in the total serum adiponectin level were found in comparison with both apparent healthy persons and healthy ACUW with normal glycemic control values (Table 1). Moderately strong correlation was found between the level of total adiponectin and degree of obesity ($t = -0.367$, $p < 0.05$).

The correlation coefficient of the total adiponectin and abdominal adipose tissue excess, determined by the measurement of WtC and WHR, was found as $r = -0.540$ and $r = -0.579$ (reverse moderately strong) in the main group. In the nosological control group it was respectively revealed as $r = 0.758$ and $r = -0.879$ (reverse strong correlation), confirming the idea of greater informational value of visceral obesity stage compared with BMI.

Excess of adipose tissue in the ACUW of a iodine period suffering the type 2 DM and in patients from the group of nosocomial control was accompanied by exacerbated insulin resistance (insulin concentration, HOMA index), carbohydrate metabolism disorders (concentration of IRI, glucose and

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених, деякі метаболічні показники та вміст в крові загального адипонектину, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Table 1

Clinical characterization of study subjects, some metabolic parameters and blood levels of total adiponectin, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник Parameter	Група, кількість обстежених / Group, number of study subjects			
	I група / Group I n = 66	II група / Group II n = 45	III група / Group III n = 20	IV група / Group IV n = 30
Вік, роки / Age, years	59,69 ± 1,12	59,88 ± 0,84	56,35 ± 0,70 [^]	58,63 ± 0,96
Тривалість хвороби, рік / Disease duration, years	12,17 ± 1,01	–	7,4 ± 1,12 [*]	–
САТ, мм рт. ст. / SystBP, mm Hg	148,78 ± 1,66	147,52 ± 4,18	158,5 ± 1,89 [^]	130 ± 2,50 ^{^#}
ДАТ, мм рт. ст. / DiastBP, mm Hg	90,98 ± 1,36	84,88 ± 1,96 [*]	86,65 ± 1,35 [*]	80,33 ± 1,44 [*]
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	31,69 ± 0,63	27,65 ± 0,69 [*]	31,18 ± 1,25 [^]	25,87 ± 0,55 ^{^#}
ОТ, см / WtC, cm	115,41 ± 1,24	101,36 ± 1,27 [*]	111,9 ± 1,23 [^]	102,0 ± 1,39 ^{^#}
ОС, см / HC, cm	115,72 ± 0,92	108,04 ± 0,83 [*]	114,15 ± 0,74 [^]	110,93 ± 1,42 ^{^#}
ОТ/ОС // WNR	0,997 ± 0,006	0,93 ± 0,01 [*]	0,98 ± 0,01 [^]	0,92 ± 0,01 ^{^#}
Глюкоза, ммоль/л // Glycemia, mmol/L	8,34 ± 0,33	5,17 ± 0,08 [*]	8,73 ± 0,21 [^]	5,68 ± 0,08 ^{^#}
Глюкозапп, ммоль/л // GlycemiaPP, mmol/L	9,31 ± 0,41	6,44 ± 0,11 [*]	9,69 ± 0,24 [^]	6,24 ± 0,09 ^{^#}
ІРІ, мкОд/мл / IRI, μU/mL	28,43 ± 0,63	22,18 ± 0,53 [*]	29,69 ± 0,97 [^]	19,15 ± 1,05 ^{^#}
HbA1c, %	6,84 ± 0,21	4,14 ± 0,06 [*]	6,99 ± 0,17 [^]	4,51 ± 0,05 ^{^#}
НОМА	10,71 ± 0,52	5,07 ± 0,13 [*]	11,86 ± 0,54 [^]	3,91 ± 0,22 ^{^#}
Адипонектин, мкг/мл // Adiponectin, μg/mL	8,89 ± 0,64	14,26 ± 1,06 [*]	10,22 ± 1,14 [^]	19,21 ± 0,99 ^{^#}

Примітки. * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками основної групи, ^ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи порівняння, # – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками групи нозологічного контролю.

Notes. * – significant differences with the main study group, ^ – significant differences with the comparison group, # – significant differences with the nosological control group.

достовірно перевищувало показники практично здорових і групи порівняння (УЛНА йодного періоду за наявності незміненого глюкозотолерантного тесту).

В УЛНА йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, з дозами опромінення в діапазоні 10–860 мЗв має місце достовірне зниження рівня загального адипонектину в 2–5-й дозових підгрупах по відношенню до групи порівняння (рис. 1).

Взаємозв'язку рівня загального адипонектину і дози зовнішнього опромінення не встановлено.

Наявність достовірних відмінностей рівня загального адипонектину в 2–5-й дозових підгрупах, з нашої точки зору, може бути обумовлене різною кількістю осіб з метаболічним синдромом (ожирінням). На рисунку 2 представлена частота пацієнтів з різним ІМТ в цих дозових підгрупах.

На відміну від більшості адипокінів, концентрація адипонектину прогресивно знижується при ожирінні [30, 31]. В контексті оцінки проявів метаболічного синдрому в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, проведено аналіз рівня загального адипонектину залежно від ІМТ. Встановлено, що зі збільшенням маси тіла концентрація загального адипонектину зменшується в усіх

HbA1c) that significantly exceeded the respective value in apparently healthy and comparison groups of study subjects (ACUW of a iodine period having the unchanged glucose challenge test result).

There is a significant decrease in the total adiponectin level in the 2–5 dose subgroups of the ACUW of the iodine period suffering type 2 DM with doses of radiation in the range of 10–860 mSv vs. the comparison group (Fig. 1).

No relationship between the total adiponectin level and the dose of external irradiation was established.

Reliable differences in the general adiponectin level in the 2–5th dose subgroups, from our point of view, may be due to a different number of study subjects with metabolic syndrome (obesity) among the groups. Figure 2 shows the frequency of patients with different BMI values in these dose subgroups.

Unlike most adipokines, the concentration of adiponectin is progressively reduced in obesity [30, 31]. In the context of estimation of the MS manifestations in the ChNPP ACUW of a iodine period suffering type 2 DM a review of the total adiponectin level was performed depending on the BMI values. It has been established that with increasing body weight the concentration of total adiponectin decreases in all

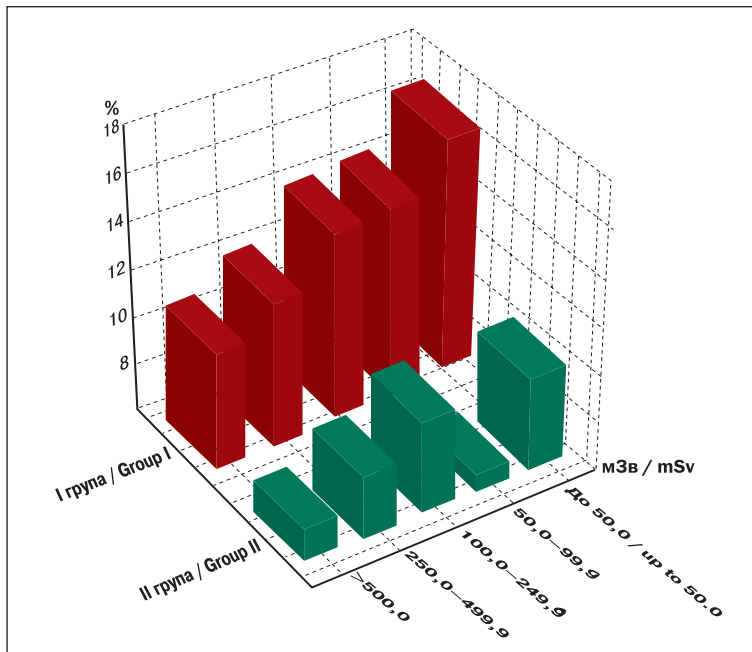


Рисунок 1. Рівень загального адипонектину в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду в дозових підгрупах.

* – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками основної групи.

Figure 1. Total adiponectin level in dose subgroups of the ChNPP ACUW of a iodine period.

* – significant differences with the main study group.

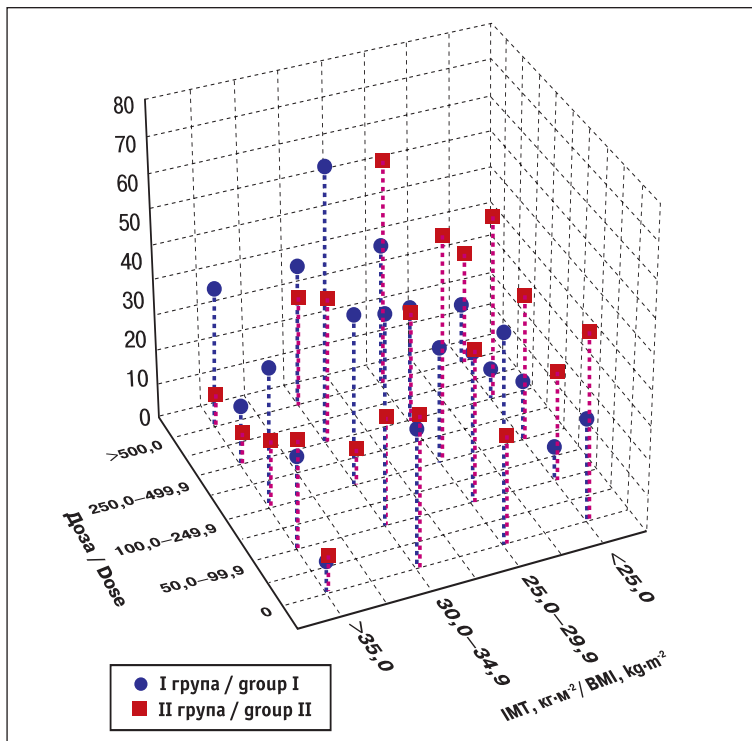


Рисунок 2. Розподіл УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу за ІМТ в дозових підгрупах.

Figure 2. Distribution of ACUW with type 2 DM by dose groups.

групах, проте найбільш виразний характер вона має при ЦД 2 типу, як у пацієнтів основної групи, так і групи нозологічного контролю (табл. 2).

Найбільш сприятливий тип глікемічного профілю мали пацієнти основної групи з вищими рівнями загального адипонектину в сироватці крові і найнижчими ІМТ (до 25 кг/м²) (табл. 2). У цих пацієнтів достовірно нижчим було значення ОТ та співвідношення ОТ/ОС, відповідно (99,75 ± 1,60) см і (0,91 ± 0,01). Збільшення ІМТ супроводжувалося несприятливим поєднанням патологічних змін глікемічного метаболізму (збільшення концентрації глюкози, ІРІ,

groups, however, it is most expressive in case of type 2 DM, both in patients of the main group and in the group of nosocomial control (Table 2).

The most favorable type of glycemic profile have had patients in the main group with higher levels of total serum adiponectin and the lowest BMI values (up to 25 kg/m²) (Table 2). These patients had a significantly lower WtC and a WHR respectively (99.75 ± 1.60 cm and 0.91 ± 0.01). An increase in BMI was accompanied by an adverse combination of pathological changes in glycemic metabolism (increased glucose concentration, IRI, Hb_{A1c}),

Таблиця 2

Клінічна характеристика УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу, деякі метаболічні показники та вміст в крові загального адипонектину залежно від ІМТ, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Table 2

Clinical characterization of ACUW with type 2 DM, some metabolic parameters and blood levels of total adiponectin depending on BMI, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник Parameter	ІМТ, кг·м ⁻² / BMI, kg·m ⁻²			
	< 25,0; n=5 1	25–29,9; n=15 2	30,0–34,9; n=30 3	> 35,0; n=16 4
Вік, роки / Age, years	59,80 ± 1,12	58,76 ± 1,13	59,86 ± 1,25	59,92 ± 0,74
CAT, мм рт. ст. / SystBP, mm Hg	150,00 ± 5,77	150,29 ± 3,49	157,63 ± 2,76	159,55 ± 3,05
ДАТ, мм рт. ст. / DiastBP, mm Hg	87,50 ± 4,79	88,71 ± 2,07	92,0 ± 2,37	93,18 ± 2,88
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	23,45 ± 0,60	27,54 ± 0,39*	32,01 ± 0,28*^	38,08 ± 1,14*^#
ОТ, см / WtC, cm	99,75 ± 1,60	107,93 ± 2,19*	117,69 ± 1,04*^	121,25 ± 1,79*^#
ОС, см / HC, cm	109,25 ± 1,49	109,21 ± 1,68	117,79 ± 0,97*^	118,50 ± 1,53*^
ОТ/ОС // WHR	0,91 ± 0,01	0,99 ± 0,02*	0,99 ± 0,01*	1,02 ± 0,01*^
Глюкоза, ммоль/л // Glycemia, mmol/L	6,2 ± 0,43	8,42 ± 0,51*	8,42 ± 0,63*	8,65 ± 0,60*
Глюкоза _{пп} , ммоль/л // Glycemia _{pp} , mmol/L	7,13 ± 0,50	9,43 ± 0,59*	10,10 ± 0,76*	11,25 ± 0,78*
ІРІ, мкОд/мл / IRI, μU/mL	24,50 ± 1,08	27,45 ± 0,97*	28,22 ± 1,01*	30,55 ± 1,69*
HbA _{1c} , %	5,35 ± 0,31	6,89 ± 0,3*	6,9 ± 0,4*	7,08 ± 0,39*
НОМА	6,72 ± 0,41	10,36 ± 0,81*	10,66 ± 0,88*	11,89 ± 1,26*
Адипонектин, мкг/мл // Adiponectin, μg/mL	13,65 ± 1,23	9,98 ± 1,31*	8,68 ± 0,82*	6,69 ± 1,49*

Примітки. * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 1-ї групи, ^ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 2-ї групи, # – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 3-ї групи.

Notes. * – significant difference with Group I, ^ – significant difference with Group II, # – significant difference with Group III.

HbA_{1c}), інсулінорезистентності (достовірно збільшення НОМА) на тлі зменшення концентрації загального адипонектину.

В групі нозологічного контролю рівень адипонектину знизився від (14,99 ± 0,83) мкг/мл у осіб з нормальною масою тіла до (3,65 ± 0,47) мкг/мл у осіб з ожирінням II ст. (p < 0,05). При передожирінні та ожирінні I ст. рівень адипонектину дорівнював відповідно (11,79 ± 0,84) і (6,3 ± 1,02) мкг/мл (p < 0,01).

В УЛНА на ЧАЕС з нормальним глікемічним контролем рівень адипонектину при нормальній масі тіла складав (17,42 ± 1,45) мкг/мл; при передожирінні – (16,26 ± 1,99) мкг/мл; при ожирінні I і II ст. достовірно нижчі показники, а саме (10,05 ± 2,11) і (7,14 ± 1,27) мкг/мл.

Серед практично здорових не було осіб з ожирінням, проте у 56,67 % виявлялося передожиріння і мав місце нижчий рівень адипонектину: при нормальній масі тіла – (24,09 ± 1,02) мкг/мл, а при передожирінні – (15,13 ± 0,91) мкг/мл (p < 0,001).

Аналіз концентрації загального адипонектину в залежності від тривалості перебігу захворювання показав, що його концентрація статистично значуще зменшувалася зі збільшенням тривалості захворювання від 5 до 20 років у пацієнтів основної групи та

insulin resistance (a significant increase in HOMA) against the background of a decrease in the concentration of total adiponectin.

In the nosocomial control group the adiponectin level decreased from (14.99 ± 0.83) μg/mL in subjects with normal body weight to (3.65 ± 0.47) μg/mL in grade II obese subjects (p < 0.05). In case of pre-obesity and grade II obesity the level of adiponectin was (11.79 ± 0.84) and (6.3 ± 1.02) μg/mL respectively (p < 0.01).

In the ChNPP ACUW with normal glycemic control the adiponectin levels was (17.42 ± 1.45) μg/mL at a normal body mass, (16.26 ± 1.99) μg/mL in pre-obesity, and relatively lower values i.e. (10.05 ± 2.11) and (7.14 ± 1.27) μg / ml were assayed in obesity grade I and II.

There was no obese subjects among those been almost healthy, however 56.67% have had a pre-obesity, and there was a lower adiponectin level. In normal body weight it was (24.09 ± 1.02) μg/mL and in pre-obesity it was (15.13 ± 0.91) μg/mL (p < 0.001).

Concentration of total adiponectin, depending on the duration of the disease appeared decreasing significantly with an increase in disease duration from 5 to 20 years in subjects from the main study group and in the group of nosocomial control

групи нозологічного контролю (табл. 3). При тривалості перебігу захворювання понад 20 років в основній групі пацієнтів мало місце збільшення рівня загального адипонектину в сироватці крові.

Рівень інсуліну, як вже відомо за даними широкого кола дослідників, зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу достовірно знижується, що пов'язано з глюкозотоксичністю і дисфункцією β -клітин підшлункової залози [5]. Особливе місце належить порушенням конверсії проінсуліну в інсулін. В нашому дослідженні мала місце тенденція до зниження рівня інсуліну в основній групі, відповідно ($30,42 \pm 2,23$) та ($26,87 \pm 1,35$) мкОд/мл, $p > 0,05$. В групі нозологічного контролю рівень інсуліну зі збільшенням тривалості захворювання статистично значуще зменшувався, а саме: ($29,41 \pm 1,38$) і ($25,68 \pm 0,81$) мкОд/мл, $p < 0,05$. Відповідно, можна зробити припущення, що тривале зниження рівня загального адипонектину в сироватці крові, пов'язане зі зниженням продукції інсуліну і послабленням його дії при збільшенні тривалості ЦД 2 типу. Проте питання, що виступає причиною, а що наслідком, залишається нез'ясованим. Не встановлено «adiponectin driver or passenger» [55]. Одночасно має місце збільшення концентрації глюкози зі збільшення тривалості перебігу ЦД 2 типу, проте статистично значущими відмінності були тільки у пацієнтів основної групи, відповідно ($6,93 \pm 0,29$) і ($10,97 \pm 1,42$) ммоль/л, $p < 0,05$.

(Table 3). There was an increase in the level of total serum adiponectin in the main group of patients in case of disease duration for more than 20 years.

Insulin levels, as already known from a wide circle of research experts, decreased significantly with the more duration of type 2 DM due to glucose toxicity and dysfunction of the pancreatic β -cells [5]. A special place belongs to abnormal conversion of proinsulin to insulin. In our study there was a trend towards a decrease of insulin levels in the main group, respectively (30.42 ± 2.23) and (26.87 ± 1.35) mU/mL ($p > 0.05$). In nosological control group the level of insulin was statistically significantly reduced with an increase in the disease duration, namely (29.41 ± 1.38) and (25.68 ± 0.81) mU/mL ($p < 0.05$). Accordingly, one can assume that the continued reduction in total serum adiponectin level is associated with a decrease in insulin production and a weakening of its effect along with increased duration of 2 type DM. However, the question of what is the cause, and what is the consequence, remains unclear. It is not yet established if «adiponectin is a driver or a passenger» [55]. At the same time, there is an increase in glucose of with an increase in duration of type 2 DM, but statistically significant differences were found only in subjects from the main study group, i.e. (6.93 ± 0.29) and (10.97 ± 1.42) mmol/L ($p < 0.05$).

Таблиця 3

Концентрація загального адипонектину в сироватці крові у пацієнтів основної групи і групи нозологічного контролю залежно від тривалості перебігу захворювання, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Table 3

Total serum adiponectin concentration in study subjects from main study group and nosological control group depending on disease duration, ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Підгрупа за тривалістю захворювання Subgroup by disease duration	Група / Group			
	основна (А), n = 66 main study (A),		нозологічного контролю (Б), n = 20 nosological control (B),	
	Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, $\mu\text{g/mL}$	Середня тривалість захворювання, роки Average disease duration, years	Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, $\mu\text{g/mL}$	Середня тривалість захворювання, роки Average disease duration, years
1-ша (до 5 років) / 1 st (up to 5 years)	14,19 \pm 1,25	2,7 \pm 0,47	14,94 \pm 0,66	1,83 \pm 0,48
2-га (5–10 років) / 2 nd (5–10 years)	9,91 \pm 1,34 [*]	6,64 \pm 0,44	10,86 \pm 0,53	6,43 \pm 0,61
3-тя (10–15 років) / 3 rd (10–15 years)	9,06 \pm 1,49 ^{^*}	11,0 \pm 0,21	4,32 \pm 0,23 ^{^*}	11,75 \pm 0,85
4-та (15–20 років) / 4 th (15–20 years)	4,29 \pm 0,74 ^{^*}	16,53 \pm 0,41	3,05 \pm 0,45 ^{^*}	15
5-та (>20 років) / 5 th (>20 years)	7,62 \pm 1,19 ^{^*}	24,92 \pm 0,87	–	–

Примітки. * – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками основної групи, ^ – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 1-ї підгрупи, # – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 2-ї підгрупи, + – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 3-ї підгрупи, ° – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 4-ї підгрупи.

Notes. * – significant difference with main study group, ^ – significant difference with 1st subgroup, # – significant difference with 2nd subgroup, + – significant difference with 3rd subgroup, ° – significant difference with 4th subgroup.

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури про взаємозв'язок рівня загального адипонектину з ІР, метаболічними характеристиками та з показниками вуглеводного обміну [6, 7, 24–28, 30, 37]. Проте особливої ваги набуває збільшення серцево-судинних ризиків при зниженні рівня загального адипонектину при ЦД 2 типу [42–48, 50, 51]. Такий стан істотно погіршує якість, тривалість життя і вартість лікування цих осіб у майбутньому.

Уточнення потенційних механізмів впливу адипонектину на процеси метаболізму, хронічного низькоградієнтного запалення в організмі, серцево-судинні ризику в УЛНА на ЧАЕС є перспективним напрямком наукових досліджень, особливо в обґрунтуванні перспективності їх застосування в рамках превентивної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють ЦД 2 типу, з нормальною, надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння була статистично значуще нижчою, порівняно з практично здоровими та УЛНА з нормальним глікемічним контролем. Виявлено середньої сили обернений кореляційний зв'язок між рівнем загального адипонектину і ступенем ожиріння в УЛНА, які хворіють на ЦД 2 типу ($t = -0,367$; $p < 0,05$).
2. Встановлено зниження концентрації загального адипонектину в сироватці крові в УЛНА на ЧАЕС йодного періоду, які хворіють ЦД 2 типу та в групі нозологічного контролю зі збільшенням тривалості захворювання.
3. В УЛНА йодного періоду, які хворіють на ЦД 2 типу, з дозами опромінення в діапазоні 10–860 мЗв має місце достовірне зниження рівня загального адипонектину в 2–5-й дозових підгрупах по відношенню до групи порівняння.
4. Проведений аналіз показав відсутність достовірних відмінностей рівня адипонектину в дозових підгрупах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas - Seventh edition, 2015. URJ: <http://www.diabetesatlas.org/> (cited 16.03.2017). ISBN: 978-2-930229-81-2.
2. Демографічна та соціальна статистика. Охорона здоров'я: Захворюваність населення 1990-2015 pp. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua.-01>.
3. Камінський О. В., Копилова О. В., Афанасьєв Д. Є., Пронін О. В., Домбровська Н.С. Незлоякісні захворювання ендокринної системи че-

Our results are in agreement with the literature data on the relationship between the level of general adiponectin and IR, metabolic characteristics and carbohydrate metabolism indices [6, 7, 24–28, 30, 37]. However, an increase in cardiovascular risk increases with a decrease in the level of general adiponectin in Type 2 diabetes is of especial concern [42–48, 50, 51]. Such a situation significantly impairs the quality of life, life expectancy, and costs of treatment for these individuals in the future.

Clarification of the potential mechanisms of the influence of adiponectin on metabolic processes, chronic low-gradient inflammation, and cardiovascular risk in the ChNPP ACUW is a promising area of the scientific research, especially in substantiation of a promising use of them in the framework of preventive therapy.

CONCLUSIONS

1. Concentration of total serum adiponectin in the ChNPP ACUW of a iodine period suffering type 2 DM with normal body mass, in those overweight and having different grades of obesity was significantly lower compared to the healthy subjects and ACUW with normal glycemic control data. A moderately strong correlation was found between the level of total adiponectin and the degree of obesity in the ACUW with type 2 DM ($t = -0.367$; $p < 0.05$).
2. Decrease of concentration of total serum adiponectin was found in the ChNPP ACUW of a iodine period suffering type 2 DM and in the group of nosological control with an increase in disease duration.
3. There is a significant decrease in the total adiponectin level in the 2–5 dose subgroups of the ACUW of a iodine period suffering type 2 DM exposed to radiation doses in a range of 10–860 mSv relative to the comparison group.
4. The conducted research showed no significant differences in the level of adiponectin in dose subgroups.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 7th ed.. 2015. URJ: <http://www.diabetesatlas.org/> (cited 16.03.2017). ISBN: 978-2-930229-81-2.
2. [Demographic and social statistics]. Healthcare: population morbidity in 1990-2015. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua.-01>. Ukrainian.
3. Kaminsky OV, Kopylova OV, Afanasyev DE, Pronin OV, Dombrovska NS. [Non-malignant diseases of endocrine system in

- рез 30 років після аварії на ЧАЕС. Проблеми ендокринної патології. 2016. № 3 (57). С. 22-32.
4. Домбровська Н. С. Оцінка частоти порушень вуглеводного обміну у учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС йодного періоду у вікових підгрупах за даними клініко-епідеміологічного реєстру. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017. № 3 (58). С. 29-33.
 5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. Диагностика, лечение, профилактика. М.: МИА, 2011. 801 с.
 6. Зак К. П., Тронько Н. Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Сахарный диабет. Иммуитет. Цитокины. Киев: Книга-плюс, 2015. 488 с.,
 7. Шварц В. Адипонектин: патофизиологические аспекты. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2009. № 3. С. 34-38.
 8. Donath M. Y., Shoelson S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat. Rev. Immunol. 2011. Vol. 11 (2). P. 98-107.
 9. Визначити патогенетичні механізми розвитку цукрового діабету у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання у діапазоні доз від 0,25 до 7,1 Гр в результаті аварії на ЧАЕС: звіт про НДР (закл.) І.05.03 /Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук»; керівник О.М. Коваленко; викон. І.Г. Чікалова та ін. 2012. 147 с.
 10. Cherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. P. 26746-26749.
 11. Horakova D., Azeem K., Benesova R., Dumbrovska L., Pastucha D., Horak V. et al. Total and high molekular weight adiponektin levels and prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. Int. J. Endocrinol. 2015. P. 545068. doi: 10.1155/2015/545068
 12. Choquette A.C., Lemieux S., Tremblay A., Chagnon Y. C., Bouchard C., Vohl M. C., Perusse L. Evidence of aquantitative trait locus for energy and macronutrient intakes on chromosome 3q27.3: the Quebec Family Study. Am. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 88(4). P. 1142-1148.
 13. Гончарова О. А., Парцхаладзе В. И., Ильина И. М. Адипонектин у больных сахарным диабетом 2-го типа при нормальной массе тела. Международный эндокринологический журнал. 2015. № 1 (65). С. 23-26.
 14. Бабак О. Я., Клименко Н. Н. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Укр. терапевтический журнал. 2010. № 2. С. 94-99.
 15. Tao C., Sifuentes A., Holland W. L. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: Effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 28 (1). P. 43-58.
 16. Xu A., Vanhoutte P.M. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. - 2012. - Vol. 302. - P. 1231-1240.
 17. Wolf A. M., Wolf D., Rumpold H., Enrich B., Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 323. P. 630-635.
 18. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279(2). P. 1304-1309.
 - 30 years after the Chernobyl accident]. Problemy endocrinnoi patologii. 2016;(3):22-32. Ukrainian.
 4. Dombrovska NS. [Estimation of the incidence of carbohydrate metabolism disorders in the ChNPP accident clean-up work participants of iodine period in age groups according to the clinical and epidemiological registry]. Clinichna endocrinologiya ta endocrinna hirurgiya. 2017;(3):29-33. Ukrainian.
 5. Dedov II, Shestakova MV. [Diabetes mellitus. Diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: MIA; 2011. 801 p. Russian.
 6. Zak KP, Tron'ko ND, Popova W, Butenko AK. [Diabetes mellitus. Immunity. Cytokines]. Kyiv: Kniga-plus; 2015. 488 p. Russian.
 7. Schwartz V. [Adiponectin: pathophysiological aspects]. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2009;(3):34-8. Russian.
 8. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107.
 9. State institution «National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences»; Kovalenko OM head Department; Chikalova IG, et al., report executives. [Determine the pathogenetic mechanisms of development of diabetes mellitus in persons exposed to ionizing radiation in the dose range from 0.25 to 7.1 Gy due to the Chernobyl accident]: R&D report (concl.) I.05.03. 2012. 147 p. Ukrainian.
 10. Cherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995;270:26746-9.
 11. Horakova D, Azeem K, Benesova R, Dumbrovska L, Pastucha D, Horak V, et al. Total and high molekular weight adiponektin levels and prediction of cardiovascular risk in diabetic patients. Int J Endocrinol. 2015;545068. doi: 10.1155/2015/545068.
 12. Choquette AC, Lemieux S, Tremblay A, Chagnon YC, Bouchard C, Vohl MC, Perusse L. Evidence of aquantitative trait locus for energy and macronutrient intakes on chromosome 3q27.3: the Quebec Family Study. Am J Clin Nutr. 2008;88(4):1142-8.
 13. Goncharova OA, Partzhaladze VI, Ilyina IM. [Adiponectin in patients with type 2 diabetes mellitus with normal body mass]. International Endocrinology Journal. 2015;(1):23-6. Russian.
 14. Babak OYa, Klimenko NN. [Physiological and pathophysiological role of adiponectin in complex regulation of metabolism and development of cardiovascular diseases]. Ukrainian therapevtychnyi zhurnal. 2010;(2):94-9.
 15. Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: Effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;28(1):43-58.
 16. Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302:1231-40.
 17. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the antiinflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2004;323:630-5.

19. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008. Vol. 57(7). P. 1824-1833.
20. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., Ito Y., Waki H., Uchida S. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP activated protein kinase. *Nature Med*. 2002. Vol. 8. P. 1288-1295.
21. Ярмыш Н. В., Кравченко Н. А., Войтенко Е. И. Адипоцитокіни в розвитку інсулінорезистентності при ожиренні. Проблеми ендокринної патології. 2010. № 3. С. 110-121.
22. Turer A. T., Scherer P. E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012. Vol. 55 (9). P. 2319-2326.
23. Li S., Shin H. J., Ding E. L., van Dam R. M. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009. Vol. 302(2). P. 179-188.
24. Turer A. T., Khera A., Ayers C. R., Turer C. B., Grundy S. M., Vega G. L. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia*. 2011. Vol. 54. P. 2515-2524.
25. Tabak A. G., Brunner E. J., Miller M. A., Karanam S., McTernan P. G., Cappuccio F. P., Witte D. R. Low serum adiponectin predicts 10-year risk of type 2 diabetes and HbA1c independently of obesity, lipids, and inflammation: Whitehall II study. *Horm. Metab. Res*. 2009. Vol. 41 (8). P. 626-629.
26. Marques-Vidal P., Schmid R., Bochud M., Bastardot F., von Kanel R., Paccaud F. et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study. *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (12). P. e51768.
27. Ong K.L., Tso A.W., Xu A., Law L. S., Li M., Wat N. M. et al. Evaluation of the combined use of adiponectin and C-reactive protein levels as biomarkers for predicting the deterioration in glycaemia after a median of 5,4 years. *Diabetologia*. 2011. Vol. 54 (10). P. 2552-2560.
28. Singer J. R., Palmas W., Teresi J., Weinstock R., Shea S., Luchsinger J. A. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. P. 1858-1863.
29. Lamounier-Zepter V., Look C., Alvarez J. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. *Circ Res*. 2009. Vol. 105. P. 326-334.
30. Iwashima Y., Katsuya T., Ishikawa K., Ouchi N., Ohishi M., Sugimoto K. et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004. Vol. 43. P. 1318-1323.
31. Cote M., Cartier A., Reuweret A. Q., Arsenault B. J., Lemieux I., Despres J. P. et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk prospective population study). *Am. J. Cardiol*. 2011. Vol. 108. P. 367-373.
32. Cavusoglu E., Ruwende C., Chopra V., Yanamadala S., Eng C., Clark L. T., Pinsky D. J., Marmur J. D. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27. P. 2300-2309.
33. Frystyk J., Berne C., Beglund L., Jensevik K., Flyvbjerg A., Zethelius B. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. Vol. 92. P. 571-576.
18. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004;279(2):1304-9.
19. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes*. 2008;57(7):1824-33.
20. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP activated protein kinase. *Nature Med*. 2002;8:1288-95.
21. Yarmysh NV, Kravchenko NA, Voitenko EI. Adipocytokines in the development of insulin resistance in obesity. *Problemy endocrinnoi patologii*. 2010;(3):110-21. Russian.
22. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012;55(9):2319-26.
23. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179-88.
24. Turer AT, Khera A, Ayers CR, Turer CB, Grundy SM, Vega GL. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. *Diabetologia*. 2011;54:2515-24.
25. Tabak AG, Brunner EJ, Miller MA, Karanam S, McTernan PG, Cappuccio FP, Witte DR. Low serum adiponectin predicts 10-year risk of type 2 diabetes and HbA1c independently of obesity, lipids, and inflammation: Whitehall II study. *Horm Metab Res*. 2009;41(8):626-9.
26. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Kanel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study. *PLoS One*. 2012;7(12):e51768.
27. Ong KL, Tso AW, Xu A, Law LS, Li M, Wat NM, et al. Evaluation of the combined use of adiponectin and C-reactive protein levels as biomarkers for predicting the deterioration in glycaemia after a median of 5,4 years. *Diabetologia*. 2011;54(10):2552-60.
28. Singer JR, Palmas W, Teresi J, Weinstock R, Shea S, Luchsinger JA. Adiponectin and all-cause mortality in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:1858-63.
29. Lamounier-Zepter V, Look C, Alvarez J. Adipocyte fatty acid-binding protein suppresses cardiomyocyte contraction: a new link between obesity and heart disease. *Circ Res*. 2009;105:326-34.
30. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
31. Cote M, Cartier A, Reuweret AQ, Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk prospective population study). *Am J Cardiol*. 2011;108:367-73.
32. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial

34. Pischon T., Girman C. J., Hotamisligil G. S., Rifai N., Hu F. B., Rimm E. B. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 1730-1737.
35. Shibata R., Sato K., Pimentel D. R., Takemura Y., Kihara S., Ohashi K. et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature Medicine*. 2005. Vol. 11. P. 1096-1103.
36. Ghanbari A., Dorr R., Spitzer S., Stumpf J., Britz A., Amann-Zalan I. et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013. Vol. 10 (5). P. 452-458.
37. Teoh H., Strauss M. H., Szmítko P. E., Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: A paradox or a paradigm? *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27(19). P. 2266-2268.
38. Debard C. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2004. Vol. 53. P. 917-925.
39. Wannamethee S. G. Adiponectin and cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 18(9). P. 581-584.
40. Fisman E. Z., Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 23. P. 13-103.
41. Hossain M. M., Mukheem A., Kamarul T. The prevention and treatment of hypoadiponectinemia-associated human diseases by up-regulation of plasma adiponectin. *Life Sci.* 2015. Vol. 15, no. 135. P. 55-67. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.010.
42. Lim S., Quon M. J., Koh K. K. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 233, no. 2. P. 721-728. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.
43. Esposito K., Pontillo A., Di Palo C., Giugliano G., Masella M., Marfella R., Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 1730-1737.
44. von Frankenberg A. D., Silva F. M., de Almeida J. C., Piccoli V., do Nascimento FV., Sost MM. et al. Effect of dietary lipids on circulating adiponectin: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.* 2014. Vol. 112, no. 8. P. 1235-1250. doi: 10.1017/S000711451402013.
45. Markofski M. M., Carrilla A. E., Timmerman K. L., Jennings K., Coen P. M., Pence B. D., Flynn M. G. Exercise training modifies grelin and adiponectin concentrations and is related to inflammation in older adults. *J. Gerontol. A. Biol. Med. Sci.* 2014. Vol. 69, no. 6. P. 675-681.
46. Yau S. Y., Li A., Hoo R. L., Christie B. R., Lee T. M., Xu A., So K. F. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, no. 44. P. 15810-15815.
47. Li W., Tonelli J., Kishore P., Owen R., Goodman E., Scherer P. E. Insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones are not linked to adiponectin receptor expression in human fat or muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292(5). E1301-1307.
- infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J.* 2006;27:2300-9.
33. Frystyk J, Berne C, Beglund L, Jensevik K, Flyvbjerg A, Zethelius B. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:571-6.
34. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291:1730-7.
35. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature Medicine*. 2005;11:1096-103.
36. Ghanbari A, Dorr R, Spitzer S, Stumpf J, Britz A, Amann-Zalan I, et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2013;10(5):452-8.
37. Teoh H, Strauss MH, Szmítko PE, Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: A paradox or a paradigm? *Eur Heart J.* 2006;27(19):2266-8.
38. Debard C. Expression of key genes of fatty acid oxidation, including adiponectin receptors, in skeletal muscle of type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2004;53:917-25.
39. Wannamethee SG. Adiponectin and cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(9):581-4.
40. Fisman EZ., Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol.* 2014;23:13-103.
41. Hossain MM, Mukheem A, Kamarul T. The prevention and treatment of hypoadiponectinemia-associated human diseases by up-regulation of plasma adiponectin. *Life Sci.* 2015;15(135):55-67. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.010.
42. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):721-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.
43. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2004;291:1730-7.
44. von Frankenberg AD, Silva FM, de Almeida JC, Piccoli V, do Nascimento FV, Sost MM, et al. Effect of dietary lipids on circulating adiponectin: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2014;112(8):1235-50. doi: 10.1017/S000711451402013.
45. Markofski MM, Carrilla AE, Timmerman KL, Jennings K, Coen PM, Pence BD, Flynn MG. Exercise training modifies grelin and adiponectin concentrations and is related to inflammation in older adults. *J Gerontol A Biol Med Sci.* 2014;69(6):675-81.
46. Yau SY, Li A, Hoo RL, Christie BR, Lee TM, Xu A, So KF. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(44):15810-5.

48. Takagi H., Umemoto T. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials. *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 155(3). P. 448-451.
49. Viveros M. P., de Fonseca F. R., Bermudez-Silva F. J., McPartland J. M. Critical role of the endocannabinoid system in the regulation of food intake and energy metabolism, with phylogenetic, developmental, and pathophysiological implications. *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug Targets.* 2008. Vol. 8, no. 3. P. 220-230.
50. Wu J. H., Cahill L. E., Mozaffarian D. Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98, no. 6. P. 2451-2459. doi: 10.1210/jc.2012-3899.
51. Sahebkar A., Watts G. F. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Atherosclerosis.* 2013. Vol. 230, no. 1. P. 110-120. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026.
52. Ponemone V., Fayad R., Gove M. E., Pini M., Fantuzzi G. Effect of adiponectin deficiency on intestinal damage and hematopoietic responses of mice exposed to gamma radiation. *Mutat. Res.* 2010. Vol. 690 (1-2). P. 102-107
53. Frisk P., Rossner S. M., Norgren S., Arvidson J., Gustafsson J. Glucose metabolism and body composition in young adults treated with TBI during childhood. *Bone Marrow Transplantat.* 2011. Vol. 46. P. 1303-1308.
54. Ozmen H. K., Erdemci B., Askin S., Sezen O. Carnitin and adiponectin levels in breast cancer after radiotherapy. *Open Med.* 2017. Vol. 12. P. 189-194.
55. Ye R., Scherer P. E. Adiponectin driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol. Metabol.* 2013. Vol. 2, no. 3. P. 133-141.
47. Li W, Tonelli J, Kishore P, Owen R, Goodman E, Scherer PE. Insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones are not linked to adiponectin receptor expression in human fat or muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292(5):E1301-7.
48. Takagi H, Umemoto T. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):448-51.
49. Viveros MP, de Fonseca FR, Bermudez-Silva FJ, McPartland JM. Critical role of the endocannabinoid system in the regulation of food intake and energy metabolism, with phylogenetic, developmental, and pathophysiological implications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2008;8(3):220-30.
50. Wu JH, Cahill LE, Mozaffarian D. Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2451-9. doi: 10.1210/jc.2012-3899.
51. Sahebkar A, Watts GF. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Atherosclerosis.* 2013;230(1):110-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026.
52. Ponemone V, Fayad R, Gove ME, Pini M, Fantuzzi G. Effect of adiponectin deficiency on intestinal damage and hematopoietic responses of mice exposed to gamma radiation. *Mutat Res.* 2010;690(1-2):102-7.
53. Frisk P, Rossner SM, Norgren S, Arvidson J, Gustafsson J. Glucose metabolism and body composition in young adults treated with TBI during childhood. *Bone Marrow Transplantat.* 2011;46:1303-8.
54. Ozmen HK, Erdemci B, Askin S, Sezen O. Carnitin and adiponectin levels in breast cancer after radiotherapy. *Open Med.* 2017;12:189-94.
55. Ye R, Scherer PE. Adiponectin driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metabol.* 2013;2(3):133-41.

Стаття надійшла до редакції 17.08.2017

Received: 17.08.2017