

УДК 616.12-005.4+616.379-008.65)-008.9-085.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.7.2022.1211>

Чмир Н.В. , Дутка Р.Я. , Абрагамович Х.Я. , Федечко Й.М. , Курбан М.М. 
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Дослідження альфа-дефензину при ішемічній хворобі серця і цукровому діабеті 2-го типу на ґрунті метаболічного синдрому

For citation: *Mіžnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2022;18(7):384-389. doi: 10.22141/2224-0721.18.7.2022.1211

Резюме. Актуальність. Поширеність метаболічного синдрому (МС), кластера факторів ризику виникнення цукрового діабету (ЦД) та ішемічної хвороби серця (ІХС), щорічно зростає. МС пов'язаний із зростанням практично вдвічі ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і збільшенням у півтора раза смертності від усіх причин. Однією з патогенетичних ланок розвитку метаболічного синдрому є системне запалення. Зростає поширеність досліджень у хворих з метаболічним синдромом альфа-дефензинів — індукторів запалення з антимікробними властивостями. Однак зміни рівня альфа-дефензину в сироватці крові при метаболічному синдромі за наявності й відсутності ЦД 2-го типу й синтропічної ішемічної хвороби серця залишаються вивченими недостатньо, що й зумовлює доцільність проведення цього дослідження. **Мета роботи:** дослідити рівні альфа-дефензину в сироватці крові осіб з метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу та ішемічною хворобою серця. **Матеріали та методи.** Обстежено 54 пацієнтів (27 жінок, 27 чоловіків) з МС, ЦД 2-го типу та ІХС. Дослідження проводили в Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі та КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова». Хворих із МС поділено на 3 підгрупи залежно від наявності ЦД 2-го типу та ІХС. До першої підгрупи (2а) увійшло 18 пацієнтів з МС без ЦД 2-го типу та без ІХС, до другої (2б) — 18 осіб з МС із ЦД 2-го типу, до третьої (2с) — 18 осіб з МС, ЦД 2-го типу та ІХС. Контрольну групу становили 16 здорових осіб (чоловіків — 8, жінок — 8) із числа працівників КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова». Пацієнтам визначали рівень альфа-дефензину, а також показники ліпідного спектра (рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ)), досліджували кореляційні взаємозв'язки між вищевказаними величинами. **Результати.** У роботі досліджено рівень альфа-дефензину й показники ліпідного спектра у хворих на МС, ІХС і ЦД 2-го типу. Рівень альфа-дефензину в усіх досліджуваних пацієнтів з МС, як без ЦД 2-го типу та ІХС, так і з ЦД 2-го типу та ІХС ($18,4 \pm 0,89$ нг/мл; $24,4 \pm 1,2$ нг/мл і $29,1 \pm 1,1$ нг/мл), був вірогідно підвищений і перевищував контрольні показники ($3,72 \pm 0,36$ нг/мл) у 4,95; 6,56 і 7,82 рази ($p < 0,05$). Найвищими параметрами альфа-дефензину характеризувалась синтропічна патологія МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($29,1 \pm 1,1$ нг/мл), що вірогідно перевищувало показники групи МС із ЦД 2-го типу ($24,4 \pm 1,2$ нг/мл) і групи МС без ЦД та ІХС ($18,40 \pm 0,89$ нг/мл) ($p < 0,05$). Величини ХС ЛПВЩ у пацієнтів групи з МС ($1,12 \pm 0,08$ нг/мл), групи з МС і ЦД 2-го типу ($1,01 \pm 0,07$ нг/мл), з МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($0,95 \pm 0,05$ нг/мл) вірогідно знижені порівняно з параметрами групи здорових осіб ($1,40 \pm 0,14$ нг/мл) ($p < 0,5$), проте вірогідної різниці між окремими підгрупами не виявлено ($p > 0,5$). Параметри ХС ЛПДНЩ були найвищими в пацієнтів із синтропічною патологією МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($1,32 \pm 0,05$ нг/мл) і вірогідно перевищували рівні ХС ЛПДНЩ як в осіб із МС із ЦД 2-го типу ($0,87 \pm 0,10$ нг/мл), так і в пацієнтів із МС ($0,73 \pm 0,06$ нг/мл) ($p > 0,05$). Проведено кореляційний аналіз між альфа-дефензином і показниками ліпідного обміну. Виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок



© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Чмир Наталія Василівна, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: nataljakushnir@gmail.com, тел.: +380968376967

For correspondence: Chmyr N.V., assistant professor of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +380968376967

Full list of authors information is available at the end of the article.

($r = 0,72$; $p < 0,5$) між альфа-дефензином і ХС ЛПДНЩ у пацієнтів з МС. У хворих з МС із ЦД 2-го типу та ІХС також виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок між альфа-дефензином і ХС ЛПДНЩ ($r = 0,65$; $p < 0,5$). У пацієнтів з МС і ЦД 2-го типу виявлено слабкий кореляційний зв'язок ($r = 0,1$; $p < 0,5$). Кореляційний аналіз між рівнями альфа-дефензину і ХС ЛПВЩ виявив лише наявність слабких кореляційних зв'язків ($r = -0,15$; $r = -0,11$; $r = -0,16$; $p < 0,5$). **Висновки.** Виявлено вірогідне підвищення рівня альфа-дефензину в пацієнтів за наявності МС, ЦД 2-го типу та ІХС. Величини ХС ЛПВЩ вірогідно знижені в усіх пацієнтів з МС незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу та ІХС. Параметри ХС ЛПДНЩ залежно від наявності синтропічної патології були найвищими у пацієнтів з МС, ЦД 2-го типу та ІХС, вірогідно перевищували рівні ХС ЛПДНЩ як в осіб з МС із ЦД 2-го типу, так і в пацієнтів з МС. Встановлено кореляційні зв'язки між показниками альфа-дефензину і ХС ЛПДНЩ, особливо виражені за наявності ІХС і МС.

Ключові слова: альфа-дефензин; ішемічна хвороба серця; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Метаболічний синдром (МС) розглядається як комплекс патогенетичних змін в організмі з поступово-послідовним розвитком порушень ліпідного обміну з проявами ожиріння, резистентності до інсуліну, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця (ІХС) [1–3].

Дослідження патофізіологів, біохіміків і клініцистів дали можливість виявити клініко-лабораторні ознаки розвитку МС як предиктори патологічних процесів, їх діагностичне й прогностичне значення [4]. Проте погляди щодо етіології МС на сьогодні є неоднозначними. Роль харчових і дієтичних факторів, включно зі ставленням до алкоголю, фізичної активності тощо, є важливою, але не визначальною [5].

Дослідження генетичних механізмів виявили низку генів і мутаційних змін у них, що також сприяють розвитку окремих патогенетичних ланок, зокрема нейроендокринних факторів [6]. Останніми роками в клінічних та експериментальних дослідженнях обґрунтовується думка про патогенетичну роль хронічних запальних реакцій у розвитку МС [7].

Результати сучасних досліджень показують, що розвиток хронічних запальних процесів залежить від механізмів розпізнавання особливих структур мікроорганізмів, які називають патернами (patterns), за участю TLR-рецепторів клітин. У результаті такого розпізнавання імунікомпетентна клітина одержує «сигнал тривоги», наслідком якого може бути запальний процес, що зумовлений прозапальними інтерлейкінами й цитокінами, розвиток імунної відповіді, а також автоімунні процеси [8]. Значення TLR-рецепторів у розвитку МС показано в дослідженнях [9, 10]. Реалізація метаболічних порушень може відбуватися, зокрема, при порушенні толерантності до кишкової мікрофлори [11].

У роботі D. Cai et al. [8] обґрунтовується думка, що хронічне запалення становить нейрозапальну базу МС. Розвиток коронарних порушень при цьому асоційований з рівнем альфа-дефензину (α -ДФН). Дефензини — група катіонних пептидів, що мають антимікробні властивості, які проявляються через їх участь у процесах лізису структур, захоплених фагоцитами, а також є індукторами запального процесу [5, 12]. У низці досліджень встановлено зв'язок рівня альфа-дефензину з метаболічними змінами при МС. Виявлено гальмівний вплив альфа-дефензину на синтез глюкози

гепатоцитами [13], а також паралелізм між зниженням рівнів альфа-дефензину й прозапальних інтерлейкінів при оперативних втручаннях з приводу ожиріння [14].

Мета роботи: дослідити рівні альфа-дефензину в сироватці крові осіб з метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу та ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи

Після отримання письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України у рандомізований спосіб з попередньою стратифікацією за наявністю ІХС і ЦД 2-го типу на ґрунті МС проведено комплексне обстеження 54 пацієнтів, які лікувались у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі та КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова».

Дослідження схвалене до виконання комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького (від 22.05.2019, протокол № 5).

Досліджуваних хворих поділено на 3 підгрупи залежно від наявності синтропічної патології. До першої підгрупи (2a) увійшли 18 осіб із МС без ЦД 2-го типу та ІХС, до другої підгрупи (2b) — 18 осіб з МС і ЦД 2-го типу, до третьої (2c) — 18 осіб з МС, ЦД 2-го типу та ІХС.

У контрольну групу увійшло 16 практично здорових осіб (чоловіків — 8, жінок — 8) із числа працівників КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги», КНП «5-та міська клінічна лікарня м. Львова». У відібраних групах пацієнтів досліджено й проаналізовано рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і рівень альфа-дефензину. Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: верифікований МС (з наявністю ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, порушенням толерантності до вуглеводів), а також ІХС і ЦД 2-го типу, що виникли на тлі МС; інформована згода хворого брати участь у дослідженні; відсутність критеріїв виключення.

Таблиця 1. Рівні альфа-дефензину, ЛПВЩ і ЛПДНЩ у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Контрольна група (група 1) (n = 16)	МС (підгрупа 2a) (n = 16)	МС і ЦД 2-го типу (підгрупа 2b) (n = 16)	МС із ЦД 2-го типу та ІХС (підгрупа 2с) (n = 16)
α-ДФН	3,72 ± 0,36	18,4 ± 0,89 [#]	24,4 ± 1,2 ^{*, **, #}	29,1 ± 1,18 ^{*, **, #}
ЛПВЩ	1,40 ± 0,14	1,12 ± 0,08 [#]	1,01 ± 0,07 [#]	0,95 ± 0,05 [#]
ЛПДНЩ	0,43 ± 0,05	0,73 ± 0,06 [#]	0,87 ± 0,10 ^{#, **}	1,32 ± 0,05 ^{#, **, *}

Примітки: [#] — відмінність порівняно з групою контролю вірогідна ($p < 0,05$); ^{*} — відмінність порівняно з підгрупою МС вірогідна ($p < 0,05$); ^{**} — відмінність між показниками підгруп МС із ЦД 2-го типу і МС із ЦД 2-го типу та ІХС вірогідна ($p < 0,05$).

Як критерії виключення з дослідження розглядали: наявність у пацієнтів гострої і хронічної патології в стані субкомпенсації і декомпенсації; відсутність інформованої згоди на дослідження; вагітність; поганий комплаєнс.

Діагноз МС встановлювали згідно з діагностичними критеріями IDF (International Diabetes Federation, 2005), згідно з якими головним критерієм є абдомінальне ожиріння з окружністю талії ≥ 94 см для чоловіків європеїдної раси і ≥ 90 см — монголоїдної (азіатської); для жінок — понад 80 см для представниць обох рас, а також є обов'язковою наявністю двох і більше факторів ризику, таких як: рівень тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л; рівень холестерину (ХС) ЛПВЩ $< 1,03$ ммоль/л у чоловіків і $< 1,25$ ммоль/л у жінок або наявність антиліпідемічної терапії; артеріальний тиск $> 130/85$ мм рт.ст. або наявність антигіпертензивної терапії; глікемія натще $> 5,6$ ммоль/л. На сьогодні є декілька чинних визначень МС: IDF, NHLBI, АНА, WHO, а також Joint Interim Statement (2009) — «гармонізовані» критерії МС [15].

Верифікацію ожиріння проводили згідно з рекомендаціями European Association for the Study of Obesity (EASO), рекомендаціями ВООЗ за розрахунком ІМТ.

Діагноз ІХС встановлено на основі клінічних даних відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), а також Американської асоціації серця (АНА).

Включені в дослідження пацієнти мали стабільну (згідно з результатами проби з фізичним навантаженням — велоергометрії) стенокардію І–ІІ функціонального класу (ФК) (за класифікацією Канадської асоціації кардіологів) і серцеву недостатність І–ІІ ФК (згідно з

НУНА) за наявності позитивних результатів раніше проведених інструментальних обстежень (зазначених у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів), які були підтверджені наявністю відповідної документації.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали відповідно до спільних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) і Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD) щодо критеріїв діагностики ЦД: при рівні глікемії натще $7,0$ ммоль/л і вище, або за результатами перорального тесту толерантності до глюкози (рівень глюкози крові через 2 години після навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л), або за наявності симптомів гіперглікемії і випадково з'ясованого підвищеного рівня глюкози капілярної крові $\geq 11,1$ ммоль/л, або при рівні глікемічного гемоглобіну (HbA1c) вище за $6,5\%$.

Статистичну обробку проведено після створення бази даних у Microsoft Excel (2003). Значення кожного показника об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. Критерій Шапіро — Уїлка і Колмогорова — Смірнова використано з метою визначення нормальності розподілу показників.

Оскільки спостерігався нормальний розподіл варіант, показники подані як середнє арифметичне і стандартна похибка ($M \pm m$, де M — середнє арифметичне, m — середня похибка). Для дослідження відмінності між середніми значеннями використано t-критерій Стьюдента. Відмінності між показниками були вірогідними при $p < 0,05$.

Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r). За наявності значення $r = 0,01$ – $0,3$ сила зв'язку слабка, при $r = 0,31$ – $0,7$ — помірна, при $r = 0,71$ – $1,00$ — сильна. Позитивне значення коефіцієнта кореляції Пірсона показує пряму залежність між показниками, негативне — обернену.

Результати

Результати досліджень рівнів альфа-дефензину, ЛПВЩ і ЛПДНЩ показані в табл. 1.

Як видно з табл. 1, рівень α-ДФН у всіх досліджуваних підгрупах ($18,40 \pm 0,89$ нг/мл, $24,4 \pm 1,2$ нг/мл і $29,1 \pm 1,1$ нг/мл) вірогідно перевищував контрольні показники ($3,72 \pm 0,36$ нг/мл) у $4,95$; $6,56$; $7,82$ раза ($p < 0,05$). Найвищі величини показника α-ДФН спостерігались за наявності синтропічної патології МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($29,1 \pm 1,1$ нг/мл), вірогідно вищі порівняно з параметрами групи МС із ЦД 2-го типу ($24,4 \pm 1,2$ нг/мл) і групи МС без ЦД та ІХС ($18,4 \pm 0,89$ нг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 1).

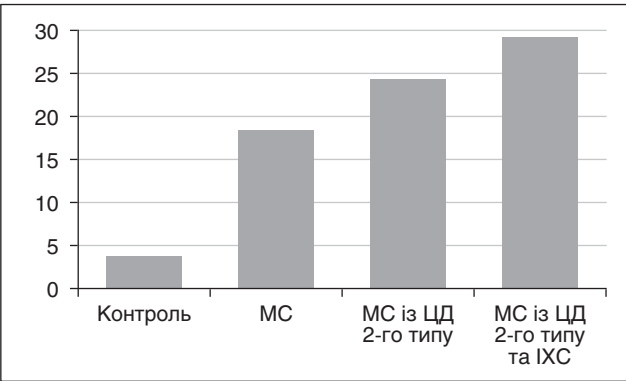


Рисунок 1. Рівні альфа-дефензину в пацієнтів із МС за наявності і відсутності ЦД 2-го типу та ІХС

Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів групи з МС ($1,12 \pm 0,08$ нг/мл), групи з МС і ЦД 2-го типу ($1,01 \pm 0,07$ нг/мл), із МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($0,95 \pm 0,05$ нг/мл) був вірогідно нижчим щодо контрольних параметрів ($1,40 \pm 0,14$ нг/мл) ($p < 0,5$), проте істотно не відрізнявся між окремими підгрупами ($p > 0,5$) (рис. 2).

Рівень ХС ЛПДНЩ був найвищим у підгрупі із синтропічною патологією МС, ЦД 2-го типу та ІХС ($1,32 \pm 0,05$ нг/мл), вірогідно перевищував рівні ХС ЛПДНЩ як в підгрупі з МС із ЦД 2-го типу ($0,87 \pm 0,10$ нг/мл), так і в підгрупі МС ($0,73 \pm 0,06$ нг/мл) ($p > 0,05$) (рис. 3).

Проведено кореляційний аналіз між досліджуваними параметрами (табл. 2). При дослідженні кореляційних зв'язків рівня α -ДФН і показників ліпідного обміну встановлено виражену позитивну кореляцію ($r = 0,72$; $p < 0,5$) між α -ДФН і ХС ЛПДНЩ у підгрупі 2а (пацієнти з МС). У підгрупі 2b (пацієнти з МС і ЦД 2-го типу) виявлено слабкий кореляційний зв'язок ($r = 0,1$; $p < 0,5$), а в підгрупі 2с (МС із ЦД 2-го типу та ІХС) також виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між указаними показниками ($r = 0,65$; $p < 0,5$).

Проведений кореляційний аналіз між рівнями α -ДФН і ХС ЛПВЩ виявив лише слабкі кореляційні зв'язки ($r = -0,15$; $r = -0,11$; $r = -0,16$).

Обговорення

Поширеність МС, кластера факторів ризику виникнення ЦД та ІХС, щорічно зростає. МС пов'язаний із зростанням практично вдвічі ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і збільшенням у півтора раза смертності від усіх причин. Однією з патогенетич-

них ланок розвитку метаболічного синдрому є системне запалення. Зростає поширеність дослідження у хворих з МС альфа-дефензину — індукторів запалення з антимікробними властивостями [16]. Однак зміни рівня альфа-дефензину у сироватці крові при МС за наявності й відсутності ЦД 2-го типу і синтропічної ІХС залишаються вивченими недостатньо, що й зумовлює доцільність проведення цього дослідження.

Отримані дані вказують на зв'язок МС із процесами хронічного запалення, індукованого елементами мікробіому тіла людини через TLR-рецептори, що призводить до підвищення рівня α -ДФН. При цьому існує кореляційний зв'язок між рівнями α -ДФН і ЛПДНЩ [17]. Проте при МС зі ЦД 2-го типу внаслідок гормонального дисбалансу вказані кореляційні зв'язки порушуються, можливо, через участь α -ДФН у процесах синтезу глікогену в печінці [18].

При поєднанні МС із ЦД 2-го типу та ІХС посилюються запальні явища з розвитком уражень стінки судин, що відображено в підвищенні рівня α -ДФН і наявності сильних кореляційних зв'язків між цим показником і рівнями ХС ЛПДНЩ.

Висновки

1. Величини ХС ЛПВЩ вірогідно знижені в усіх пацієнтів із МС незалежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу та ІХС. Параметри ХС ЛПДНЩ залежно від наявності синтропічної патології були найвищими в пацієнтів із МС, ЦД 2-го типу та ІХС, вірогідно перевищували рівні ХС ЛПДНЩ як в осіб із МС із ЦД 2-го типу, так і в пацієнтів із МС.

2. Встановлено вірогідне підвищення рівня α -ДФН у крові пацієнтів з МС, поєднаним із цукровим діабетом 2-го типу та ІХС.

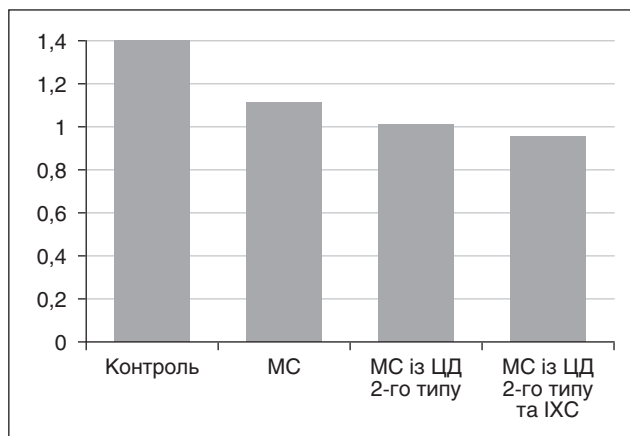


Рисунок 2. Рівні ХС ЛПВЩ у пацієнтів з МС за наявності й відсутності ЦД 2-го типу та ІХС

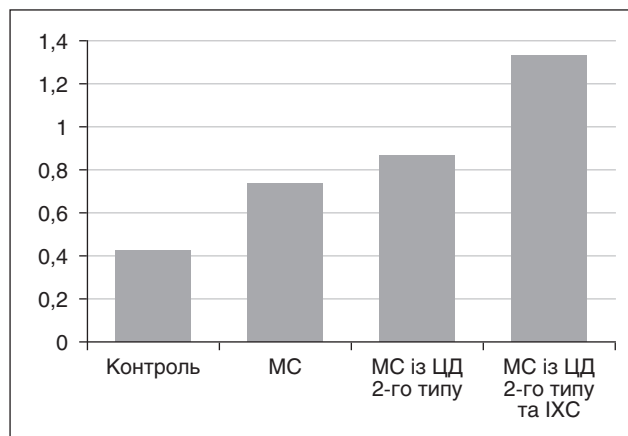


Рисунок 3. Рівні ХС ЛПДНЩ у пацієнтів з МС за наявності й відсутності ЦД 2-го типу та ІХС

Таблиця 2. Кореляційні взаємозв'язки між α -ДФН і ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ

Показник	МС (підгрупа 2а) (n = 16)	МС і ЦД 2-го типу (підгрупа 2b) (n = 16)	МС із ЦД 2-го типу та ІХС (підгрупа 2с) (n = 16)
α -ДФН — ЛПДНЩ	$r = 0,72$	$r = 0,1$	$r = 0,65$
α -ДФН — ЛПВЩ	$r = -0,15$	$r = -0,11$	$r = -0,16$

3. Виявлено кореляційний зв'язок між показниками α -ДФН і ХС ЛПДНЩ, особливо виражений при поєднанні МС з ІХС.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Гонорар: не задекларовано.

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності».

УДК: 616.1+616.3)-056.52-039.51.

Шифр: ІН.25.01.0002.016.

Внесок кожного з авторів у написання статті. Чмир Н.В. — концепція і дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування; Дутка Р.Я. — концепція і дизайн, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, остаточне затвердження статті; Абрагамович Х.Я. — збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, редагування; Федечко Й.М. — збір даних, інтерпретація даних, аналіз літератури; Курбан М.М. — концепція і дизайн, редагування, аналіз літератури.

References

1. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med.* 2021 Mar;42(3):199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898.
2. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379.
3. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
4. Bochar OM, Sklyarova HY, Abrahamovych KY, Hromnatska NM, Bochar VT, Sklyarov EY. Metabolic syndrome, overweight, hyperleptinemia in children and adults. *Wiad Lek.* 2021;74(2):313-316. doi: 10.36740/WLek202102126.
5. Claret M, Nogueiras R. Human defensin 5-based compounds: a new approach to fight obesity? *Gut.* 2022 Aug 12;gut-2022-328158. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328158.
6. Taylor JY, Kraja AT, de Las Fuentes L, Stanfill AG, Clark A, Cashion A. An overview of the genomics of metabolic syndrome. *J Nurs Scholarsh.* 2013;45(1):52-9. doi: 10.1111/j.1547-5069.2012.01484.x.
7. El-Mowafy M, Elgaml A, Abass N, Mousa AA, Amin MN. The antimicrobial peptide alpha defensin correlates to type 2 diabetes via the advanced glycation end products pathway. *Afr Health Sci.* 2022 Mar;22(1):303-311. doi: 10.4314/ahs.v22i1.37.
8. Cai D, Khor S. "Hypothalamic Microinflammation" Paradigm in Aging and Metabolic Diseases. *Cell Metab.* 2019;30(1):19-35. doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.021.
9. Li B, Leung JCK, Chan LYY, Yiu WH, Tang SCW. A global perspective on the crosstalk between saturated fatty acids and Toll-like receptor 4 in the etiology of inflammation and insulin resistance. *Prog Lipid Res.* 2020;77:101020. doi: 10.1016/j.plipres.2019.101020.
10. Tsai SS, Lin YS, Chen ST, Chu PH. Metabolic syndrome positively correlates with the risks of atherosclerosis and diabetes in a Chinese population. *Eur J Intern Med.* 2018;54:40-45. doi: 10.1016/j.ejim.2018.04.009.
11. Xia X, Xie Y, Gong Y, et al. Electroacupuncture promoted intestinal defensins and rescued the dysbiotic cecal microbiota of high-fat diet-induced obese mice. *Life Sci.* 2022 Nov 15;309:120961. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120961.
12. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res.* 2018 Jun;46(6):2082-2095. doi: 10.1177/0300060517706578.
13. Maneerat Y, Prasongsukarn K, Benjathummarak S, Dechkhajorn W, Chaisri U. Increased alpha-defensin expression is associated with risk of coronary heart disease: a feasible predictive inflammatory biomarker of coronary heart disease in hyperlipidemia patients. *Lipids Health Dis.* 2016;15:117. doi: 10.1186/s12944-016-0285-5.
14. Russo MF, Lembo E, Mari A, et al. Insulin Resistance Is Central to Long-Term Reversal of Histologic Nonalcoholic Steatohepatitis After Metabolic Surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):750-761. doi: 10.1210/clinem/dgaa892.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
16. Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a Molecular Link between Metabolic Syndrome and Inflammation: A Review. *Curr Drug Targets.* 2019;20(12):1264-1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524.
17. Chiou WC, Lai WH, Cai YL, et al. Gut microbiota-directed intervention with high-amylose maize ameliorates metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *Food Funct.* 2022;13(18):9481-9495. doi: 10.1039/d2fo01211a.
18. Di Daniele N. Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2020 Sep 17;12(9):2840. doi: 10.3390/nu12092840.

Отримано/Received 26.08.2022

Рецензовано/Revised 30.09.2022

Прийнято до друку/Accepted 14.10.2022 ■

Information about authors

Natalia Chmyr, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nataljakushnir@gmail.com; phone: +380968376967; <https://orcid.org/0000-0001-8208-7303>

Roman Dutka, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: dytkaroman@ukr.net; phone: +380677479084; <https://orcid.org/0000-0002-2130-9811>

Abrahamovych K.J., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nef_kristina@ukr.net; phone: +380675486087; <https://orcid.org/0000-0002-0557-0227>

Fedechko Y.M., PhD, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; Associate Professor at the Department of Andrei Krupinsky Lviv Medical Academy, Doroshenko st., Ukraine, Lviv; e-mail: fedechko.josyp@gmail.com; phone: +380676752917; <https://orcid.org/0000-0002-2682-2729>

Kurban M.M., PhD, Assistant at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: kurbanm@ukr.net; phone: +380979512843; <https://orcid.org/0000-0001-9509-9645>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. Fee: not declared.

Competing interests: sponsoring organizations played no role in writing the article or in the decision to submit the report for publication.

The study is part of the research work of the Department of Propedeutics of Internal Medicine at Danylo Halytsky Lviv National Medical University "Features of the clinical course of chronic pathology taking into account comorbidity".

UDC: 616.1+616.3)-056.52-039.51

Code: IN.25.01.0002.016

Authors' contribution. *N.V. Chmyr* — concept and design, data collection, literature review, data analysis and interpretation, writing the text, editing; *R.Ya. Dutka* — concept and design, data analysis and interpretation, writing the text, final approval of the article; *Kh.Ya. Abrahamovych* — data collection, literature analysis, data analysis and interpretation, editing; *Y.M. Fedechko* — data collection, data interpretation, literature analysis; *M.M. Kurban* — concept and design, editing, literature analysis.

N.V. Chmyr, R.Ya. Dutka, Kh.Ya. Abrahamovych, Y.M. Fedechko, M.M. Kurban
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Study of alpha defensin in coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus on the background of metabolic syndrome

Abstract. Background. The prevalence of metabolic syndrome (MS), a cluster of risk factors for type 2 diabetes mellitus (DM) and coronary artery disease (CAD), is increasing annually. MS is associated with an almost 2-fold increase in the risk of cardiovascular complications and 1.5-fold increase in all-cause mortality. Systemic inflammation is considered to be one of the pathogenetic links in the development of MS. The study of alpha defensins as inducers of inflammation with antimicrobial properties in patients with MS is increasing. However, changes in the serum level of alpha defensin in MS, with or without type 2 DM and CAD, remain insufficiently studied that determines the feasibility of conducting this study. The objective: to evaluate serum levels of alpha defensin in individuals with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. **Materials and methods.** Fifty-four patients (27 women, 27 men) with MS, type 2 DM and CAD were examined. The research was carried out at the Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Endocrinology Center and Lviv Territorial Medical Association "Clinical Hospital of Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", Lviv City Clinical Hospital 5. Patients with MS were divided into 3 subgroups, depending on the presence of type 2 DM and CAD. The first subgroup included 18 individuals with MS without type 2 DM and CAD, the second — 18 people with MS and type 2 DM, the third — 18 patients with MS, type 2 DM and CAD. The control group consisted of 16 healthy people (8 men, 8 women), the employees of the Lviv Territorial Medical Association "Clinical Hospital of Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care", Lviv City Clinical Hospital 5. In patients, the level of alpha defensin was determined, as well as blood lipids (high-density lipoproteins (HDL), very low-density lipoproteins (VLDL)), and the correlations between the above values were investigated. **Results.** The level of alpha defensin and blood lipids were examined in patients with MS, type 2 DM and CAD. The content of alpha defensin in all participants with MS, both with and without type 2 DM and CAD (18.40 ± 0.89 , 24.4 ± 1.2 , and 29.1 ± 1.1 ng/ml), was significantly increased and exceeded the control indicators (3.72 ± 0.36 ng/ml) by 4.95, 6.56, 7.82 times ($p < 0.05$). The highest parameters of alpha defensin were detected

in MS combined with type 2 DM and CAD — 29.1 ± 1.1 ng/ml that significantly exceeded the parameters in patients with MS and type 2 DM (24.4 ± 1.2 ng/ml) and group of MS without type 2 DM and CAD (18.40 ± 0.89 ng/ml; $p < 0.05$). Values of HDL cholesterol in patients with MS (1.12 ± 0.08 ng/ml), MS and type 2 DM (1.01 ± 0.07 ng/ml), MS, type 2 DM and CAD (0.95 ± 0.05 ng/ml) significantly reduced compared to those in the group of healthy individuals (1.40 ± 0.14 ng/ml; $p < 0.05$), but no significant difference was found between individual subgroups ($p > 0.5$). The parameters of VLDL cholesterol were highest in patients with combination of MS, type 2 DM and CAD (1.32 ± 0.05 ng/ml), and significantly exceeded those in patients both with MS and type 2 DM (0.87 ± 0.10 ng/ml), and with MS (0.73 ± 0.06 ng/ml; $p > 0.05$). Comparative analysis was carried out for alpha defensin and blood lipids. A direct strong correlation ($r = 0.72$; $p < 0.5$) was found between alpha defensin and VLDL cholesterol in MS patients. In people with MS, type 2 DM and CAD, a direct strong correlation was also found between alpha defensin and VLDL cholesterol ($r = 0.65$; $p < 0.5$). In the group of MS and type 2 DM, a weak correlation was revealed ($r = 0.1$; $p < 0.5$). Only weak correlations were found between the levels of alpha defensin and HDL cholesterol ($r = -0.15$, $r = -0.11$, $r = -0.16$; $p < 0.5$). **Conclusions.** A significant increase in the level of alpha defensin was detected in patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. HDL cholesterol values are significantly reduced in all patients with metabolic syndrome, regardless of the presence or absence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. VLDL cholesterol parameters, depending on combined pathology, were highest in patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and coronary artery disease, and significantly exceeded the levels of VLDL cholesterol in patients with both MS and type 2 diabetes mellitus, and with metabolic syndrome. Correlations were found between alpha defensin indicators and VLDL cholesterol, they were especially expressed in the presence of coronary artery disease and metabolic syndrome.

Keywords: alpha defensin; coronary artery disease; type 2 diabetes mellitus