

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА  
CLINICAL MEDICINE**

УДК [616.12 – 005.4: 616.379 – 008.64: 616.132.2] – 078

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-3-11-17

Журавлёва Л.В.<sup>1</sup>,  
Лопина Н.А.<sup>2</sup>

**УРОВНИ ФРАКТАЛКИНА И АСИММЕТРИЧНОГО  
ДИМЕТИЛАРГИНИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА  
2-ГО ТИПА И ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

1) заведующая кафедрой внутренней медицины № 3, д.м.н., профессор, E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru  
2) аспирант кафедры внутренней медицины № 3, E-mail: alamajor@yandex.ua

**Аннотация.** Цель исследования – оценить уровни фракталкина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа и характера поражения коронарных артерий.

Материалы и методы: обследовано 131 пациента с ишемической болезнью сердца (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил 59,6±9,11 лет. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) – больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) – больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивались уровни фракталкина и АДМА.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без были достоверно повышены уровни фракталкина и АДМА в сравнении с группой контроля (p<0,05). У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фракталкина, в то время как уровень АДМА достоверно не различался между группами больных в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий (p<0,05). У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без диффузного поражения коронарных сосудов (p<0,05). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов (p>0,05)

Выводы. Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне СД. В исследовании чётко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия; фракталкин; асимметричный диметиларгинин; атеросклероз коронарных сосудов; ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа; маркеры эндотелиальной дисфункции.

Zhuravlyova L.V.<sup>1</sup>,  
Lopina N.A.<sup>2</sup>

**FRACTALKINE AND ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE LEVELS IN  
PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DEPENDING ON THE  
PRESENCE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE CHARACTER  
OF CORONARY ARTERIES LESIONS**

1) Head of Department of Internal Medicine № 3, MD, Professor, Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine № 3, 4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine E-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

2) Postgraduate Student, Kharkiv National Medical University, Department of Internal Medicine № 3, 4 Lenina Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine, E-mail: alamajor@yandex.ua

**Abstract.** The purpose of the research is to assess the fractalkine and asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with coronary artery disease (CAD) depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the character of coronary arteries lesions.

**Materials and Methods:** 131 patients with CAD (89 men, 42 women), mean age of  $59.6 \pm 9.11$  years were examined. Depending on the presence of T2DM patients with CAD were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> group (n = 70) – patients with concomitant T2DM, 2<sup>nd</sup> group (n = 61) – patients with CAD without T2DM. All patients were performed coronary angiography to verify the diagnosis of coronary artery disease. Also there were assessed the levels of fractalkine and ADMA.

**Results:** The study demonstrated that patients with CAD both with and without concomitant T2DM had significantly increased levels of fractalkine and ADMA compared with the control group ( $p < 0.05$ ). In patients with hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries, there were significantly elevated levels of fractalkine ( $p < 0.05$ ), while ADMA levels were not significantly different between subgroups based on the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries ( $p > 0.05$ ). In patients with diffuse coronary artery disease with concomitant T2DM and without T2DM mellitus, the fractalkine levels were significantly higher than in patients without diffuse coronary artery lesions ( $p < 0.05$ ). In patients with diffuse CAD and concomitant T2DM, there were significantly elevated levels of ADMA compared with patients without diffuse coronary vessels ( $p < 0.05$ ). In patients with diffuse coronary artery disease without concomitant T2DM, there was observed a nonsignificant trend in raising the levels of ADMA in diffuse lesions of the coronary arteries ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions.** The study results demonstrate the impact on the development and progression of atherosclerosis, endothelial dysfunction especially in patients with concomitant T2DM. The study demonstrated a trend of an unfavorable course of atherosclerosis in patients with CAD and more severe endothelial dysfunction especially in patients with T2DM that must be considered in early diagnostics in order to improve primary prevention of atherosclerotic vascular lesions, cardiovascular events, and the development of effective therapeutic strategies.

**Keywords:** endothelial dysfunction; fractalkine; asymmetric dimethylarginine; coronary artery atherosclerosis; coronary artery disease; type 2 diabetes mellitus; markers of endothelial dysfunction.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всём мире, причём в подавляющем большинстве основной их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре болезней системы кровообращения на ИБС среди взрослых приходится 67,6% смертей (среди трудоспособных – 54,8%). Среди всех возрастных групп смертность от ИБС в Украине значительно превышает западноевропейские показатели [1]. Во всем мире постоянно растет количество больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2-го типа). По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения составляет около 382 млн. и к 2035 году составит 592 млн. [3, 11]. Патология сердечно-сосудистой системы встречается более чем у половины больных СД 2-го типа, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90-100% [6, 7, 11]. СД 2-го типа характеризуется ускоренным развитием атеросклероза и ИБС вследствие

наличия у этих больных диабетической дислипидемии (повышение уровней ХС ЛПНП, триглицеридов, снижение ХС ЛПВП), гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса, дисфункции эндотелия [6, 8, 9, 10]. Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД достаточно сложен и до конца не выяснен, что и обусловило актуальность проведенного исследования.

Исследования последних лет установили, что некоторые показатели эндотелиальной дисфункции ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Актуальным остается изучение взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия с ремоделированием сосудов при СД 2-го типа.

В частности активно изучалась роль эндотелиальной вазодилатации, роль асимметричного диметиларгинина (АДМА) в качестве конкурентного ингибитора оксида азотсинтазы, вследствие гиперпродукции которого снижается образование оксида азота, уменьшается вазодилатация и потенцируется

дисфункция эндотелия. Но до сих пор четко не определена роль АДМА как маркера прогрессирования атеросклеротического поражения артерий у больных ИБС [9]. Также недостаточно известна диагностическая значимость уровней хемокина фракталкина в прогрессировании поражения сосудов у пациентов с ИБС как с СД 2-го типа, так и без него [8,10]. Отсутствуют прямые исследования, которые изучали бы взаимосвязь указанных маркеров эндотелиальной дисфункции и показателей поражения сосудов.

Цель работы – оценить уровни фракталкина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа и характера поражения коронарных артерий.

#### **Материалы и методы:**

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г.Харькова было обследовано 131 пациента (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил 59,6±9,11 лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – ИБС, стабильная стенокардия напряжения проводилась на основании клинико-anamnestического и инструментального исследований путем проведения коронаровентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (В.М. Коваленко, Н.И.Луцай, Ю.М. Сиренко, 2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [4,5]; диагноз СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [6,11]. Верификация диагноза СД 2-го типа основывалась на определении показателей углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов – гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин). Уровень фракталкина определялся с помощью набора

реактивов RayBio® Human Fractalkine (CX3CL1) ELISA Kit (США), уровень АДМА определялся с помощью набора реактивов ADMA ELISA Kit «Immundiagnostik» K7828 (Германия) иммуноферментным методом.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой коронарных артерий в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) – больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) – больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов коронарных артерий (стенозирующий атеросклероз коронарных артерий более 70%). Пациенты первой группы разделены на – 1а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 1б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на – 2а подгруппу (стенозы коронарных артерий менее 70%), и на 2б подгруппу (стенозы коронарных артерий более 70%). В подгруппах с гемодинамически незначимыми стенозами 1а и 2а возраст, стаж ИБС, в 1а подгруппе стаж СД 2-го типа были ниже, чем аналогичные показатели в подгруппах с гемодинамически значимыми стенозами 2а и 2б, однако данная тенденция достоверной не была, возможно, из-за недостаточного количества наблюдений в 1а и 2а подгруппах.

Также в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы – 1в подгруппа – пациенты 1-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 1 г подгруппа – пациенты 1-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий; 2в подгруппа – пациенты 2-ой группы с диффузным поражением коронарных артерий, 2 г подгруппа – пациенты 2-ой группы без диффузного поражения коронарных артерий. Диффузный характер поражения коронарных артерий подразумевал собой многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов

Table 1

Distribution of patients with coronary artery disease, depending on the severity of atherosclerotic vascular lesions

1 группа (n=70)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
1а (n=19)	1б (n=51)	1в (n=42)	1г (n=28)
стенозы коронарных артерий менее 70%	стенозы коронарных артерий более 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий
2 группа (n=61)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий	
2а (n=15)	2б (n=46)	2в (n=8)	2г (n=53)
стенозы коронарных артерий менее 70%	стенозы коронарных артерий более 70%	с диффузным поражением коронарных артерий	без диффузного поражения коронарных артерий

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики [2].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически

достоверным считали различия при  $p < 0,05$ . Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

**Результаты.**

У пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля были достоверно повышены уровни фракталкина и АДМА. Кроме того у пациентов 1-ой группы в сравнении со 2-ой группой были достоверно повышены уровни фракталкина ( $611,84 \pm 123,94$  пг/мл vs  $495,36 \pm 95,56$  пг/мл;  $p_{12} = 0,00001$ ). Достоверных различий в уровне АДМА между 1-ой и 2-ой группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка уровней фракталкина и АДМА у больных ИБС в сравнении с контрольной группой**

Table 2

**The rating levels of fraktalkine and Adnan in CHD patients compared with the control group**

Группы	Контроль (n <sub>к</sub> =20)	1 группа (n <sub>1</sub> =70)	2 группа (n <sub>2</sub> =61)	Достоверность
Показатель				
Уровень фракталкина, пг/мл	384±69,86	611,84±123,94	495,36±95,56	p <sub>12</sub> = 0,00001 p <sub>к1</sub> =0,00001 p <sub>к2</sub> =0,00001
Уровень асимметричного диметил-аргинина, мкМ/л	0,46±0,12	2,22±0,58	2,29±0,61	p <sub>12</sub> = НД p <sub>к1</sub> =0,00001 p <sub>к2</sub> =0,00001

НД – не достоверно, p > 0,05

При оценке показателей фракталкина у пациентов 1-ой группы выявлено его достоверное повышение у лиц 1б подгруппы с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (630,22±135,46 пг/мл vs 562,53±66,24 пг/мл; p<sub>1a1б</sub>= 0,0413). У лиц 2б подгруппы также была отмечена достоверная тенденция к повышению уровня фракталкина при

большей выраженности атеросклеротического процесса (514,66±80,88 пг/мл vs 430,57±114,58 пг/мл; p<sub>2a2б</sub>= 0,0026). У пациентов с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий не было выявлено различий в содержании АДМА. Данный показатель был повышен во всех подгруппах у всех пациентов с ИБС (табл. 3).

Таблица 3

**Оценка уровней фракталкина и АДМА у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа у лиц с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами коронарных артерий**

Table 3

**The rating of fraktakin and ADMA levels in patients with coronary artery disease based on the presence of diabetes type 2 patients with hemodynamically significant and insignificant stenosis of the coronary arteries**

Группы	1 (n=70)	1a (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2a (n=15)	2б (n=46)	Достоверность различий, p
Показатель							
Уровень фракталкина, пг/мл	611,84±123,94	562,53±66,24	630,22±135,46	495,36±95,56	430,57±114,58	514,66±80,88	p <sub>12</sub> = 0,00001 p <sub>1a1б</sub> = 0,0413 p <sub>2a2б</sub> = 0,0026
Уровень асимметричного диметил-аргинина, мкМ/л	2,22±0,58	2,21±0,64	2,22±0,56	2,29±0,61	2,11±0,58	2,34±0,62	p <sub>12</sub> = НД p <sub>1a1б</sub> = НД p <sub>2a2б</sub> = НД

НД – не достоверно, p > 0,05

Также нами были проанализированы уровни фракталкина и АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий. Уровень фракталкина у лиц с наличием диффузного поражения коронарных артерий в подгруппах обеих групп был достоверно выше, чем у лиц без диффузного

поражения коронарных сосудов – у пациентов 1в-подгруппы достоверно выше, чем у лиц 1г-подгруппы (657,57±131,53 пг/мл vs 543,25±69,65 пг/мл; p<sub>1в1г</sub> = 0,0001), у пациентов 2в-подгруппы достоверно выше, чем у пациентов 2г-подгруппы (558,50±44,12 пг/мл vs 485,83±97,81 пг/мл; p<sub>2в2г</sub> =0,044). При анализе

уровней АДМА у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов в обеих подгруппах основных групп отмечалась тенденция к повышению его уровня при более тяжелом поражении коронарных артерий, а именно в 1в подгруппе уровень АДМА был достоверно выше, чем в 1г-подгруппе

( $2,39 \pm 0,57$  мкМ/л vs  $1,97 \pm 0,51$  мкМ/л;  $p_{1в1г} = 0,0024$ ), во 2в подгруппе уровень АДМА был недостоверно выше, чем во 2г-подгруппе ( $2,62 \pm 0,44$  мкМ/л vs  $2,24 \pm 0,62$  мкМ/л;  $p_{2в2г} > 0,05$ ) ввиду небольшого количества наблюдений в 2в подгруппе (табл. 4).

Таблица 4

**Оценка уровней фракталкина и АДМА у ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных артерий**

Table 4

**Evaluation of fractalkine and ADMA levels in CHD depending on the presence of diffuse coronary artery lesions**

Группы Показатель	1 (n=70)	Диффузный характер поражения		2 (n=61)	Диффузный характер поражения		Досто- верность
		Да -1в (n=42)	Нет -1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет -2г (n=53)	
Уровень фракталкина, пг/мл	611,84± 123,94	657,57 ± 131,53	543,25 ± 69,65	495,36± 95,56	558,50 ± 44,12	485,83± 97,81	$p_{12} = 0,00001$ $p_{1в1г} = 0,0001$ $p_{2в2г} = 0,044$
Уровень асимметричного диметил-аргинина, мкМ/л	2,22 ± 0,58	2,39 ± 0,57	1,97 ± 0,51	2,29 ± 0,61	2,62 ± 0,44	2,24 ± 0,62	$p_{12} = \text{НД}$ $p_{1в1г} = 0,0024$ $p_{2в2г} = 0,1$ (НД)

НД – не достоверно,  $p > 0,05$ .

**Выводы.**

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о повышении маркеров эндотелиальной дисфункции – фракталкина и асимметричного диметиларгинина у пациентов с ишемической болезнью сердца, а именно:

1. У пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без повышены уровни фракталкина и АДМА достоверно в сравнении с группой контроля.

2. У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий был достоверно повышен уровень фракталкина ( $p < 0,05$ ), в то время как уровень АДМА достоверно не различался между подгруппами в зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий ( $p > 0,05$ ).

3. У лиц с диффузным поражением коронарных артерий у пациентов с ИБС как с сопутствующим СД 2-го типа, так и без уровни фракталкина были достоверно выше, чем у лиц без диффузного поражения коронарных артерий ( $p < 0,05$ ).

4. У пациентов с ИБС и сопутствующим СД 2-го типа на фоне диффузного поражения коронарных артерий были достоверно повышены уровни АДМА в сравнении с пациентами без диффузного поражения коронарных сосудов

( $p < 0,05$ ). У лиц с ИБС без сопутствующего СД 2-го типа отмечалась недостоверная тенденция повышения уровня АДМА при диффузном поражении коронарных сосудов ( $p > 0,05$ ).

Полученные в ходе исследования результаты демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклероза дисфункции эндотелия, особенно выраженной на фоне сопутствующего сахарного диабета. В исследовании четко прослеживаются тенденции неблагоприятного течения атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС на фоне более выраженной дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при проведении ранней диагностики с целью улучшения первичной профилактики атеросклеротического поражения сосудов, сердечно-сосудистых событий и разработки эффективных терапевтических стратегий.

**Список литературы**

- Бідучак А.С., Шкробанець І.Д., Леоніць С.І. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області // Буковинський медичний вісник. 2013. Том 17. № 3 (67). ч. 2. С. 100-103.
- Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Ледошук БО., Лехан В.М., Огнев В.А. Литвинова Л.О., Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України,

професора В.Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009. 184 с.

3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. 2014. № 3 (107). С 6 –70.

4. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. К.: 2016. 177 с.

5. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. 61 с.

6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р). 115 с.

7. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. 2014. Vol.46. P.684–692.

8. Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // *Blood*. 2011. Vol.118. Pp. 156-167.

9. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // *Atherosclerosis*. 2007. Vol.191. P.211-219.

10. Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. Vol. 33. Pp. 2297-2305.

11. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39 (Suppl. 1). Pp. 1-109.

#### References

1. Biduchak A.S., Shkrobanets I.D., Leonets S.I. Epidemiological Features of Cardiovascular Diseases in

Ukraine and Chernivtsi Region // *Bukovina Medical Journal*. 2013 Vol. 17. 3 (67). Pp. 100-103.

2. Moskalenko V.F., Gulchiy O.P., Golubchikov M.V., Lyedoschuk B.W., Lyekhan V.M., Ognev V.A., Litvinov L.O., Maksimenko O.P., Tonkovyd O.B. / Under the General Editorship of Corresponding Member of AMS of Ukraine, Professor V.F. Moskalenko. K.: Book Plus, 2009. 184 p.

3. Recommendations for Diabetes, and Cardio-prediabetes Cardiovascular disease. EASD / ESC / Russian Cardiological Magazine. 2014. N3(107). Pp. 6-70.

4. Stable Coronary Artery Disease: adapted clinical guidelines based on evidence. K.: 2016. 177 p.

5. Unified Clinical Protocols of Primary and Secondary (Specialized) Care: Stable ischemic heart disease / Hakaz Ministry of Health of Ukraine of 02.03.2016 № 152. 61 p.

6. Unified Clinical Protocols of Primary and Secondary (Specialized) Care: type 2 diabetes (MOH №1118 from 21.12.2012 g). 115.

7. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. 2014. Vol.46. Pp.684-692.

8. Kim K-W. In vivo structure/function and expression analysis of the CX3C chemokine fractalkine / K-W. Kim, A. Vallon-Eberhard, E. Zigmond, J. Farache, E. Shezen, G. Shakhar, A. Ludwig, S.A. Lira, S. Jung // *Blood*. 2011. Vol.118. Pp. 156-167.

9. Maas R. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) and coronary endothelial function in patients with coronary artery disease and mild hypercholesterolemia / R. Maas, K. Quitzau, E. Schwedhel, et al. // *Atherosclerosis*. 2007. Vol.191. Pp.211-9.

10. Poupel L. Pharmacological inhibition of the chemokine receptor, CX3CR1, reduces atherosclerosis in mice / L. Poupel, A. Boissonnas, P. Hermand, K. Dorgham et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013. Vol. 33. Pp. 2297-2305.

11. Standards of medical care in diabetes – 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39 (Suppl. 1). Pp. 1-109.