

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ  
ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН

ПОПРУГА АЛЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК [616.12-005.4-002+616.337-008.64]:615

**ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО  
ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД  
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА  $GR\alpha$  1 З УРАХУВАННЯМ ГЕНДЕРНИХ,  
ВІКОВИХ, ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА  
ХРОНІЧНОГО СИСТЕМНОГО НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ЗАПАЛЕННЯ**

14.01.14 – Ендокринологія

222 – «Медицина»

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ - 2019



## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогодні цукровий діабет (ЦД) 2 типу є одним із найбільш розповсюджених неінфекційних захворювань у світі та, головне, є причиною мікро- та, переважно, макросудинних порушень, що спричинюють такі тяжкі патології як: інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок, проліферативна ретинопатія та хронічна ниркова недостатність, які призводять ранньої інвалідизації та передчасної смерті хворих. (Кравчун Н. О. та співавт., 2010; Паньків В.І. 2014; Зак К.П. та співаавт., 2015; IDF, 2017). Відомо, що смертність хворих на ЦД 2 типу у 2,3 рази вища, ніж у загальній популяції. За даними цілої низки авторів розповсюдженість ішемічної хвороби серця у цих хворих у 2-4 рази вища, ризик розвитку гострого інфаркту міокарду – у 6-10 разів, гострі порушення мозкового кровообігу відбуваються частіше у 4-7 разів ніж у загальній популяції. Таким чином, загальна частка цих «судинних катастроф» у структурі смертності хворих на ЦД 2 типу досягає 75% (Тронько М.Д. та співавт., 2015) На сьогодні критерії призначення цукрознижувальної терапії ґрунтуються переважно на показниках глікемії або параметрах глікозильованого гемоглобіну, але практично не враховуються показники індексу маси тіла, інсулінорезистентності та ліпідограми. Однак, серед усіх коморбідних станів у хворих на ЦД 2 типу одне з провідних місць посідають надмірна маса тіла та ожиріння. У проспективних епідеміологічних дослідженнях останніх років продемонстровано, що ожиріння асоціюється з ЦД, а підвищення маси тіла є фактором ризику його розвитку. (Nolan I., Faerch K.. 2012; Тронько М.Д., Зак К.П., 2013; Donath M.Y., 2014). Відповідно до сучасної концепції патогенезу ЦД на фоні ожиріння активно вивчається і хронічне системне низькоінтенсивне запалення (ХСНЗ). Під ХСНЗ мають на увазі хронічну активацію імунної системи організму з гіперпродукцією широкого спектру цитокінів запалення. Адипоцити та інфільтруючі моноцити/макрофаги секретують фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), резистин, інтерлейкин-6 (ІЛ-6), інгібітор плазміногену-1, ангіотензиноген, що індукують інсулінорезистентність (ІР) та атерогенез. ХСНЗ є підґрунтям для розвитку багатьох хронічних захворювань, передусім атеросклерозу та його ішемічних ускладнень, ожиріння, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії (АГ) та багатьох інших (Кайдашев І.П., 2012; Расін М.С., 2013; Зак К.П. та співаавт.; 2015; Урбанович А.М., 2016). На теперішній час значення ролі адипокінів у патогенезі ХСНЗ досить суперечливим. Існують докази, що адипоцити функціонують як ендокринні секреторні клітини (Амбросова Т.М., Ковальова О.М, 2012). Також, відомо, що численні патологічні процеси в організмі людини розвиваються в результаті порушень рівноваги прооксидантно – антиоксидантної системи. Так, у пацієнтів з ІР, що являється невід’ємною складовою ЦД 2 типу, ожиріння та АГ, характерними є гіперглікемія та збільшення продукції прозапальних цитокінів, що значно збільшує, оксидативний стрес, результатом якого є утворення продуктів перекисного окислення ліпідів, активних форм кисню (АФК) й цитокінів, що

є важливим фактором ризику раннього атеросклерозу (Ельбекьян К.С. та співав., 2013; Агарков А.А., Попова Т.Н. та ін., 2014; Іванків Я.І., Олещук О.М., та співав., 2016). Зважаючи на вище вказані процеси та спорідненість їх у патогенезі ЦД 2 типу і ожиріння звертають на себе увагу дослідження в яких виявлена залежність поліморфізму генів, компонентів антиоксидантної системи захисту, зокрема поліморфізм гена глутатіонпероксидази-1 (GPx1) GPx1 (Kobayashi H.; Жейкова Т. 2013; Абрамова Н.Т., Пашковська Н.В., 2013). Ген GPx1 кодує глутатіонпероксидазу-1 – антиоксидантний фермент, який здійснює відновлення перекису водню до води. GPx1 захищає судинну стінку від окисного стресу і атерогенеза (Blankenberg S., 2003). У дослідженні на мишах виявлено, що дефіцит глутатіонпероксидази призводить до ендотеліальної дисфункції та прискорює процеси атерогенезу. Відзначено, що фермент з заміною проліну (алель Pro) на лейцин (алель Leu) має більш низьку ферментативну активність (Forgione, 2002). Відповідно у носіїв алеля Leu і генотипу Leu/Leu рівень АФК буде вище, що сприяє розвитку досліджуваних патологій та прогресуванню ускладнень. Вище зазначене коло питань являє собою перспективний та актуальний напрямок досліджень. Тому, є доцільним відстежити взаємозв'язки патологічних процесів при ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням у вигляді порушень, як на рівні організму, так і на рівні клітин у пацієнтів з різним генетичним профілем, у даному випадку, поліморфізмом Pro197Leu гена GPx1.

**Зв'язок роботи з науковими програмами.** Дисертаційну роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії МОЗ України, яка є фрагментом тем НДР: «Розробка стратегії епігенетичних механізмів для профілактики та лікування хвороб пов'язаних із системним запаленням» (№ державної реєстрації 0114U000784).

«Особливості перебігу та прогнозу метаболічного синдрому з урахуванням генетичних, вікових, гендерних аспектів хворих, наявності у них різних компонентів метаболічного синдрому і конкретної супутньої патології та шляхи корекції виявлених порушень (№ державної реєстрації 0114U001909). Дисертант є співвиконавцем цих тем.

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Української медичної стоматологічної академії (протокол № 13 від 17.09.2015 року) та проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Ендокринологія» (протокол № 2 від 30.06.2015 року).

*Мета дослідження.* На підставі комплексного дослідження показників вуглеводного, ліпідного обміну, маркерів ХСНЗ їх взаємозв'язку з поліморфізмом Pro197Leu гена GPx 1 визначити особливості клінічного перебігу ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням.

*Завдання дослідження:*

1. Вивчити поширеність ЦД, діабетичних ускладнень і ожиріння в Полтавській області та Україні в цілому за останні 20 років за даними «Довідника основних показників діяльності ендокринологічної служби»

2. Дослідити показники вуглеводного, ліпідного обміну, рівень гормонів та прозапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу та пацієнтів з ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням залежно від поліморфних варіантів гена GРх1 та віку.
3. Визначити показники вуглеводного, ліпідного обміну, рівень гормонів, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням та без нього залежно від поліморфних варіантів гена GРх1 та статі.
4. Проаналізувати показники вуглеводного, ліпідного обміну, рівень гормонів та прозапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням залежно від поліморфних варіантів гена GРх1 та тривалості захворювання.
5. Дослідити особливості впливу поліморфізму Pro197Leu гена GРх1 на розвиток діабетичних мікросудинних та серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням

*Об'єкт дослідження.* Цукровий діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням та без нього.

*Предмет дослідження.* Поширеність ЦД та ожиріння, показники ХСНЗ, ліпідного і вуглеводного обмінів, інсулінорезистентність, поліморфізм Pro197Leu гена GРх1, антропометричні дані хворих на ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням

*Методи дослідження.* Загальноклінічні, антропометричні, лабораторні, біохімічні, імуноферментні, генетичні, статистичні.

#### **Наукова новизна одержаних результатів:**

Продемонстровано невинне зростання поширеності ЦД, його мікросудинних ускладнень та ожиріння в Полтавській області за останні 20 років.

Вперше досліджено вплив поліморфізму Pro197Leu гена GРх1 на клініко-метаболический перебіг ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням в осіб Полтавської популяції та встановлено достовірну залежність між наявністю поліморфного алелю Leu і підвищеним ризиком виникнення досліджуваних патологій.

Вперше досліджено вплив поліморфізму Pro197Leu гена GРх1 на розвиток діабетичних та серцево-судинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням. Встановлена достовірна залежність між наявністю алелю Leu і підвищеним ризиком розвитку даних ускладнень.

**Практичне значення результатів дослідження** полягає в поглибленні уявлень про особливості клінічного перебігу ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням на підставі комплексного вивчення показників вуглеводного, ліпідного обміну, маркерів ХСНЗ та їх зв'язку з поліморфізмом Pro197Leu гена GРх1 доведена доцільність визначення маркерів ХСНЗ (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) та поліморфізму Pro197Leu гена GРх1 для подальшого прогнозування та профілактики виникнення ускладнень і розробки персоналізованої терапії.

Впровадження результатів дослідження в практику. За матеріалами дисертації (інформаційний лист №87,2016) отримані акти впровадження у навчальний процес кафедр ендокринології з курсом дитячих інфекційних хвороб і нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії, а також в клінічну практику ендокринологічного, неврологічного відділень КП «ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського ПОР» (м. Полтава), терапевтичного відділення 1-ї міської клінічної лікарні (м. Полтава) та Кобеляцького центру ПМСД (м. Кобеляки).

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, визначені мета та завдання дослідження, сформульований дизайн дослідження, програма клінічних обстежень, розроблена карта клінічного обстеження хворого, аналіз джерел літератури, здійснено відбір, клінічні та частково біохімічні дослідження.

Дисертантом виконано статистичну обробку та проведено науковий аналіз отриманих результатів, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження результатів досліджень у клінічну практику.

**Апробація роботи.** Матеріали дисертаційної роботи доповідались на науково-практичних конференціях: «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль 17 черв. 2015р.); «III Ogólnopolska konferencja naukowo-szkoleniowa, medycyna personalizowana «Genom-czlowiek-swiat-zagrozenia», (Польща, 23-25 лист., 2016р.); «Всеукраїнська науково - практична конференція студентів та молодих вчених» (Полтава, 9 груд., 2016р.); «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 23-24 лист., 2017р.); Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА-2018» (Полтава, 9 лист., 2018р.).

**Публікація результатів дослідження.** Основні положення дисертації знайшли відображення у 15 наукових працях, з яких 8 статей в провідних фахових виданнях, що затверджені Міністерством науки і освіти України, 2 статті в іноземних фахових виданнях (Scopus), 5 робіт у наукових збірниках, матеріалах тезах конгресів і науково-практичних конференцій, у тому числі і міжнародних, 1 інформаційний лист.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 179 сторінках комп'ютерного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 289 (100 – кирилицею та 189– латиницею). Робота ілюстрована 64 таблицями та 26 рисунка.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідження включено 268 хворих на ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням обох статей (123 чоловіки та 145 жінок) віком від 40 до 76 років (85 осіб, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Полтавської

обласної лікарні ім. М. В. Скліфосовського в період з 2015-2017 роки та дані 183 хворих отриманих при опрацюванні архівного матеріалу – історій хвороб пацієнтів ендокринологічного відділення ПОКЛ в період з 2012р.) і 15 здорових добровольців віком від 37 до 67 років (10 жінок та 5 чоловіків). Дослідження проводилось на базі ендокринологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, за період з 2015 по 2017 рр.

Епідеміологічні дані проаналізовані згідно щорічного огляду МОЗ України та Інституту ендокринології та обміну речовин ім В.П. Комісаренка АМН України «Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби...» за останні 20 років

При виконанні керувались загальноприйнятими світовими та вітчизняними директивними документами: основними положеннями GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04. 04. 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1994 – 2000 рр.), і наказу МОЗ України № 66 від 13. 02. 2006 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики » .

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Для діагностики ожиріння та його ступеня застосовували класифікаційні критерії ВООЗ із встановленням ІМТ. Всі хворі були розподілені на дві основні групи: I – ЦД 2типу без ожиріння – 119 хворих, II – ЦД 2типу у поєднанні з ожирінням - 149 хворих.

Для виконання поставлених завдань дослідження обстежених хворих з кожної з основних груп поділено на групи відповідно до: тривалості, віку, статі (жінки/чоловіки) та поліморфізму Pro197Leu гена глутатіонпероксидази-1. 100 учасникам (85 хворих на ЦД 2типу та 15 здорових добровольців) було проведено генетичне дослідження з визначенням поліморфізму Pro197Leu гена GPx1. Відповідно до поліморфізму GPx1 обстежені розподілені на 3 групи: I група- Pro/Pro, II група- Pro/Leu, III група- Leu/Leu. Антропометричні вимірювання включали визначення росту, маси тіла, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) із розрахунком співвідношення ОТ до ОС. Індекс маси тіла або індекс Кетле, розраховували за формулою:  $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м}^2\text{)}$ . Наявність ожиріння визначали згідно величини ІМТ. Ознакою абдомінального типу ожиріння вважалось значення  $ОТ > 94$  см у чоловіків,  $ОТ > 80$  см у жінок. Співвідношення окружності талії до окружності стегон (індекс  $ОТ/ОС$ ) використовувалося як додатковий критерій, що характеризує тип розподілу жирової тканини. Значення цього показника в межах 0,8 – 0,9 означало проміжний тип розподілу жирової тканини,  $< 0,8$  – гіноїдний (периферичний)

тип розподілу жирової тканини;  $> 0,9$  у чоловіків і  $> 0,85$  у жінок – вважалося ознакою андроїдного (центрального, вісцерального або абдомінального типу розподілу жирової тканини).

Визначення біохімічних показників (АлАТ, АсАТ, загальний білок, вміст загального, прямого, непрямого білірубину, сечовина, креатинін, ХС, ТГ, ЛПВЩ) проводились на автоматичному біохімічному аналізаторі «Sapphire 400», виробник «Hirose Electronics». Рівень ХС ЛПНЩ визначався за допомогою формули Friedwald:  $\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ})$

Концентрацію С-пептиду визначали в сироватці імуноферментним методом за допомогою тест-систем (компанії DRG International, Inc., США).

Для оцінки ступеню резистентності до інсуліну розраховували індекс інсулінорезистентності (ІР) НОМА-ІР по формулі:

$\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)} / 22,5$ . (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). НОМА-ІР  $< 2,77$  вважається нормою, а підвищення показника НОМА-ІР  $> 2,86$  балів свідчить про інсулінорезистентність.

Для дослідження змін у вуглеводному обміні визначали концентрацію глюкози у крові натщесерце, постпрандіальну глікемію, рівень глікозильованого гемоглобіну. Глікозильований гемоглобін визначали за стандартною методикою з використанням тест-систем ВІО-ІА-ТЕСТ, компанії Erba Lachema, Чехія.

Визначення вмісту прозапальних цитокінів – ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 проводились з використанням комерційних тест-систем «інтерлейкін-6-ІФА-БЕСТ», «А-8756 альфа-ФНО-ІФА- БЕСТ» (ЗАО «Вектор – Бест», Россия) згідно рекомендованих методик на багатоканальному фотометрі “STATFAX” (США) на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики, при Українській медичній стоматологічній академії.

Генетичні дослідження (поліморфізм Pro197Leu гена GРх 1) проводились на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики при Українській медичній стоматологічній академії. Матеріалом генетичних досліджень ДНК, яку виділяли з лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. Виділення та очистка ДНК здійснювалась за допомогою комерційних наборів DІAtom™ DNA Prep200, GenePak DNA PCR test (ООО «Лаборатория ИзоГен», РФ), згідно з рекомендаціями виробника. На наступних етапах дослідження проводилася ампліфікація ДНК послідовностей *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яке проходило в автоматичному режимі на термоциклері, з використанням олігонуклеотидних праймерів (Fermentas, Вільнюс «Лаборатория ИзоГен», РФ).

**Статистичний аналіз.** Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (М), дисперсії ( $\sigma$ ) та помилок середніх значень (m). Для напівкількісних та якісних показників будували частотні таблиці.



Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. Відмінності вважали статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки  $p < 0,05$ .

Для оцінки статистичної значимості відмінностей кількісних результатів, які не мали нормального розподілу, напівкількісних та якісних показників розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні, як непараметричний аналог t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки  $p < 0,05$ .

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції  $r$  Пірсона. Коефіцієнт кореляції вважали статистично значимим у разі імовірності помилки  $p < 0,05$ . Для визначення взаємозв'язків напівкількісних та якісних показників розраховували непараметричний критерій кореляції  $R$  Спірмена. Коефіцієнти кореляції вважали статистично значимими у разі імовірності помилки  $p < 0,05$ . Для встановлення статистичної відмінності між якісними показниками застосовано точний критерій Фішера та критерій  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йетса. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами перевіряли на відповідність рівновазі рівняння Харді-Вайнберга за допомогою критерію  $\chi^2$ . Для порівняння частот алелей між групами, які досліджувались, використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йетса на безперервність при числі ступеню свободи рівному 1. Порівняння частот генотипів між групами, які досліджуються, проводили шляхом аналізу таблиць спряження  $3 \times 2$  за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Відносний ризик (ВР) захворювання за конкретною ознакою обчислювали як відношення шансів (ВШ):  $ВШ = (a \times d) / (b \times c)$ , де ВШ – відношення шансів;  $a$  - частота алеля (генотипу) у вибірці хворих,  $b$  – частота алеля (генотипу) в контрольній вибірці,  $c$  - сума частот інших алелей (генотипів) у вибірці хворих,  $d$  - сума частот інших алелей (генотипів) в контрольній вибірці.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В роботі наведено дані щодо поширеності ЦД, його судинних ускладнень і ожиріння в Полтавській області та Україні в цілому за останні 20 років, що дало змогу виявити неспинне зростання як ЦД так і ожиріння. Виявлено, що темпи приросту поширення ожиріння за даний період часу становлять понад 100% як для України так і Полтавського регіону.

Щодо судинних ускладнень, відмічено значне зростання мікросудинної патології, що характерна для ураження нирок та очей при ЦД (діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія, діабетична катаракта). Проте, відмічається позитивна динаміка, щодо зменшення кількості ампутацій і

кількості хворих з діабетичною гангреною, що на нашу думку пов'язано з удосконаленням сучасної діагностики та лікування цієї недуги.

При дослідженні поліморфізму Pro197Leu гена GPx1 аналіз розподілу частот генотипів і алелей гена GPx1 в групі хворих на ЦД 2 типу і в групі популяційного контролю практично здорових людей не виявив статистично значущої відмінності між генотипами обох груп ( $\chi^2=0,74$  при  $df=2$ ,  $p=0,388$ ; і  $\chi^2=0,42$  при  $df=2$ ,  $p=0,52$ , відповідно), що відповідало теоретично очікуваному розподілу генотипів відповідно до закону Харді-Вайнберга і свідчило про рівновагу генетичної структури популяції в обох групах. Аналогічно виявлено рівновагу генетичної структури популяції в групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням і популяційного контролю практично здорових людей ( $\chi^2=0,105$  при  $df=2$ ,  $p=0,746$ ; і  $\chi^2=0,42$  при  $df=2$ ,  $p=0,52$ , відповідно), про що свідчила відповідність теоретично очікуваного розподілу генотипів відповідно до закону Харді-Вайнберга.

При аналізі нормованого відхилення гетерозиготності виявленої (Hobs) від очікуваної (Hex) виявлено збільшення коефіцієнта інбридингу популяції у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ( $F = 0,647$ ) у порівнянні з групою популяційного контролю ( $F=0,17$ ), що відображає тенденцію до надлишку гомозиготних алелей. На противагу, аналіз нормованого відхилення гетерозиготності виявленої (Hobs) від очікуваної (Hex) встановив зменшення коефіцієнта інбридингу популяції у групі пацієнтів з ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням ( $F=0,05$ ) у порівнянні з групою популяційного контролю ( $F=0,17$ ), що свідчить про зменшення гомозиготності алелей. В усіх групах, хворих на ЦД 2 типу, хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням і в групі популяційного контролю практично здорових людей спостерігався нерівномірний розподіл алелей, про що свідчать показники адекватного обліку рідкісних алелей ( $\mu < 2$ ) і їх частки ( $h > 0$ ): у групі пацієнтів з ЦД 2 типу показник  $\mu$  склав 1,96, показник  $h$  – 0,02, в групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням: показник  $\mu$  склав 1,99, показник  $h$  – 0,001, а в групі контролю показник  $\mu$  склав 1,8, показник  $h$  – 0,1.

На наступному етапі було проведено вивчення розподілу частот алелей поліморфної ділянки Pro197Leu гену GPx1 у венозній крові обстежених (табл. 1) аналіз поширеності показників генотипів показав, що в групі хворих на ЦД 2 типу поширеність генотипу Pro/Pro становить 31,2%, генотипу Pro/Leu – 49,3%, і генотипу Leu/Leu – 19,5%, а в групі популяційного контролю показники поширеності генотипу Pro/Pro складають 64%, Pro/Leu – 32% і генотип Leu/Leu – 4 %. Згідно з наведеними даними між частотою генотипів групи хворих на ЦД 2 типу і групи контролю виявлено достовірну різницю ( $\chi^2 = 7,11$ ;  $p = 0,03$ ). Аналіз поширеності показників генотипів показав, що в групі хворих на ЦД 2 у поєднанні з ожирінням поширеність генотипу Pro/Pro становить 22,7%, генотипу Pro/Leu – 49,9% і генотипу Leu/Leu – 27,4%, водночас між показниками частоти генотипів даної групи хворих і групи контролю також виявлено достовірну різницю ( $\chi^2 = 10,4$ ;  $p = 0,005$ ).

Таблиця 1.

**Розподіл частот генотипів і алелей поліморфізму Pro197Leu гену GPr1 у групах популяційного контролю, хворих на цукровий діабет 2 типу та хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням, %**

Група	Частота генотипу			$\chi^2$ Пірсона df=1	p*	Частота алелі		$\chi^2$ Пірсона df=1	ВШ (95% ДІ)	p**
	Pro / Pro %(n)	Pro / Leu %(n)	Leu / Leu %(n)			Pro %(n)	Leu %(n)			
Контроль (n = 15)	64 (10)	32 (4)	4 (1)			80,0 (24)	20,0 (6)			
ЦД 2 типу (n = 43)	31,2 (12)	49,3 (24)	19,5 (7)	7,11	0,03	55,8 (48)	44,2 (38)	4,55	3,17 (1,176- 8,53)	0,02
ЦД 2 типу з ожирінням (n = 42)	22,7 (9)	49,9 (22)	27,4 (11)	10,4	0,0055	47,6 (40)	52,4 (44)	8,14	4,4 (1,623- 11,87)	0,002

Поширеність частоти алелі Pro в групі хворих на ЦД 2 типу склала 55,88%, а в групі контролю - 80%, тоді як поширеність частоти алелі Leu у групі хворих на ЦД 2 типу склала 44,2%, а в групі контролю - 20%. Аналіз поширеності частоти алелі Pro й алелі Leu виявив достовірну різницю між групою хворих на ЦД 2 типу і групою контролю ( $\chi^2=4,55$ ;  $df=1$ ,  $p=0,02$ ). Установлено достовірну залежність між наявністю алелі Leu і підвищеним ризиком виникнення ЦД 2 типу (ВШ=3,17; 95% ДІ=1,176-8,53). Встановлено, що поширеність частоти алелі Pro в групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням становила 47,6%, а поширеність частоти алелі Leu - 52,4%. Аналіз поширеності частоти алелі Pro й алелі Leu виявив достовірну різницю між групою хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням і групою контролю ( $\chi^2=8,14$ ;  $df=1$ ,  $p=0,002$ ). Установлено достовірну залежність між наявністю алелі Leu і підвищеним ризиком виникнення ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням (ВШ=4,4; 95% ДІ=1,623-11,87). (табл. 1)

На наступному етапі проведено оцінку стану самопочуття пацієнтів, який визначали за скаргами хворих на ЦД 2 типу та хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням з урахуванням поліморфних варіантів гена GPr1. Визначено, що хворі на ЦД 2 типу, носії алелі Leu (генотип Pro/Leu) достовірно частіше скаржилися на біль у серці, ніж у пацієнти носії алелі Pro (генотип Pro/Pro), а також, носії алелі Leu (генотип Leu/Leu) вірогідно більше скаржилися на зниження гостроти зору, ніж пацієнти носії алелі Pro (генотип Pro/Pro); відчуття спраги та задухи при фізичному навантаженні, ніж пацієнти, носії алелі Leu (генотип Pro/Leu).

Встановлено, що хворі на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носії алелі Leu (генотипи Pro/Leu та Leu/Leu) достовірно частіше скаржилися на біль у серці, задуху при фізичному навантаженні та зниження гостроти зору, ніж особи, носії алелі Pro (генотип Pro/Pro).

Хворі на ЦД 2 типу на відміну від хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, що є носіями алелі Leu (генотип Pro/Leu) вірогідно частіше скаржилися на сухість у роті та прискорене сечовипускання, але водночас менше - на задиху при фізичному навантаженні.

За даними антропометрії визначено наступні особливості - середні значення показника ІМТ у групі хворих на ЦД 2 типу були вірогідно вищими у носіїв генотипу Pro/Pro, ніж у носіїв генотипу Leu/Leu ( $p=0,04$ ), тоді як у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням – дані показники були вірогідно вищими у носіїв генотипу Pro/Pro, ніж у носіїв генотипу Pro/Leu ( $p=0,02$ ). Визначено, що середні значення показнику ІМТ були вірогідно вищими у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, ніж у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв відповідних генотипів Pro/Pro, Pro/Leu, Leu/Leu ( $p=0,0004$ ;  $p=0,0000005$ ;  $p=0,0000001$ ; відповідно). Середні значення співвідношення ОТ/ОС у групі хворих на ЦД 2 типу були вірогідно нижчими у носіїв генотипу Pro/Pro, ніж у носіїв генотипу Leu/Leu ( $p=0,01$ ), тоді як у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням вірогідних відмін у даних показниках не встановлено. Середні значення співвідношення ОТ/ОС були вірогідно вищі у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, на відміну від групи хворих на ЦД 2 типу у осіб, носіїв генотипів Pro/Pro та Leu/Leu ( $p=0,0003$ ;  $p=0,001$ ; відповідно).

При порівнянні показників ХСНЗ, а саме ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  обох груп встановлено (рис. 1), що в групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням на відміну від групи хворих на ЦД 2 типу незалежно від встановленого генотипу вірогідно вищі показники як рівня ІЛ-6 ( $p=0,0003$ ;  $p=0,002$ ;  $p=0,03$ ; відповідно), так і рівня ФНП- $\alpha$  ( $p=0,0001$ ;  $p=0,0003$ ;  $p=0,02$ ; відповідно), що вказує на вагому роль ожиріння в розвитку ХСНЗ, яке в свою чергу являється підґрунтям до виникнення та прогресування не тільки ЦД а і його судинних ускладнень.

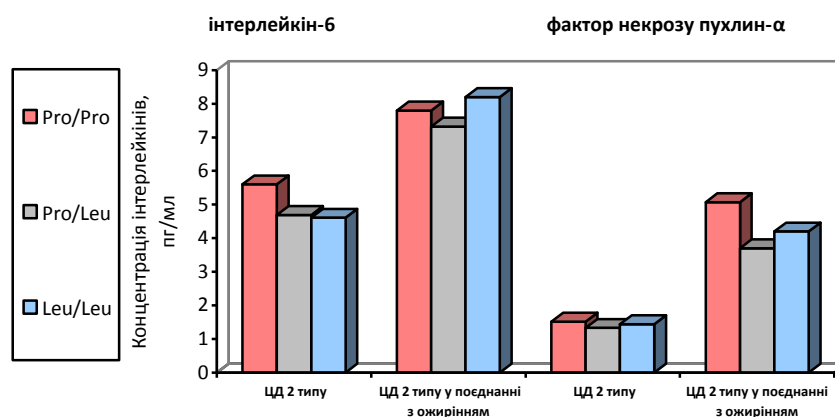


Рис. 1. Рівень концентрації маркерів хронічного системного низькоінтенсивного запалення у групі хворих на цукровий діабет 2 типу та групі хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням з урахуванням поліморфних варіантів гена GPx1

Аналіз вікових параметрів не виявив вірогідної різниці у показниках віку між носіями різних генотипів у групі хворих на ЦД 2 типу, серед носіїв генотипу Pro/Pro середні показники становлять  $57,75 \pm 2,93$  років, генотипу Pro/Leu –  $59,25 \pm 2,07$  років і генотипу Leu/Leu –  $57,71 \pm 3,87$  років.. Натомість, у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням встановлено, що серед носіїв генотипу Pro/Pro середні показники віку складають  $58,22 \pm 3,73$  років, генотипу Pro/Leu –  $54,82 \pm 1,82$  років і генотипу Leu/Leu –  $63,18 \pm 2,4$  років. Визначено вірогідно вищі середні показники віку серед носіїв генотипу Leu/Leu, у порівнянні з носіями генотипу Pro/Leu ( $p=0,01$ ).

Оцінка даних обстежуваних груп відносно статі показала, що у хворих на ЦД 2 типу серед носіїв генотипу Leu/Leu встановлено вірогідну у 6 разів меншу кількість жінок, ніж чоловіків. У хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, навпаки, серед носіїв генотипу Pro/Leu встановлено вірогідну у 2 рази більшу кількість жінок, ніж чоловіків.

Також виявлено, що у хворих на ЦД 2 типу на відміну від хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіїв алелі Leu (генотип Pro/Leu) менша частота осіб із успадкуванням захворювань по материнській лінії та у носіїв алелі Leu (генотип Leu/Leu) вища частота осіб із успадкуванням захворювань по батьківській лінії.

Аналіз даних відносно терміну захворювання виявив лише тенденцію наближену до вірогідної щодо збільшення терміну тривалості ЦД 2 типу серед осіб, носіїв генотипу Leu/Leu до  $14,86 \pm 3,08$  років, що найвища серед останніх. Також, у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням виявлено тенденцію до збільшення тривалості захворювання серед осіб, носіїв генотипу Leu/Leu строком до  $13,0 \pm 2,44$  років, у порівнянні з відповідними даними осіб, носіїв генотипу Pro/Pro –  $12,44 \pm 2,9$  років ( $p=0,2$ ). При аналізі даних відносно терміну захворювання з урахуванням поліморфних варіантів гена GPx1 у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням статистично достовірної різниці не виявлено. Щодо ступеню тяжкості ЦД 2 типу у групі хворих на ЦД залишались співставними незалежно від генотипу осіб. Проте, у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням виявлено вірогідно нижчу частоту розвитку середнього ступеню тяжкості ЦД 2 типу серед осіб, носіїв генотипу Leu/Leu, ніж серед осіб, носіїв генотипу Pro/Leu ( $p=0,04$ ). Між обома групами хворих даний показник вірогідно не відрізнявся.

При дослідженні IP, за даними розрахунку I-НОМА, статистично вищі результати характерні для групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням ( $4,27 \pm 0,61$ ) відносно групи з ЦД 2 типу ( $2,80 \pm 0,38$ ).

Також, у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням виявлено підвищення рівня С-пептиду ( $3,44 \pm 0,77$  нг/мл) в порівнянні з хворими на ЦД 2 типу ( $2,40 \pm 0,85$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Дані результати є прогнозованими та підтверджують участь IP в патогенезі ЦД 2 типу та ожиріння. Проте, в даний час IP і гіперінсулінемія розглядаються не тільки як провідні ланки розвитку ЦД 2 типу, а також як компоненти, що беруть активну участь у патогенезі атеросклерозу та розвитку його ускладнень.

Виявлено статистично вірогідне зростання вмісту лептину у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням  $32,34 \pm 6,62$  нг/мл проти  $10,55 \pm 2,24$  нг/мл для групи хворих на ЦД2 типу

Проведений кореляційний аналіз досліджуваних даних виявив наступні взаємозв'язки: позитивну кореляцію між рівнем глікозильованого гемоглобіну та показниками середньодобової глікемії ( $r=0,7$ ,  $p<0,001$ ); позитивну кореляцію вмісту лептину з ІМТ та коефіцієнтом співвідношення ОТ/ОС ( $r=0,7$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,8$ ,  $p<0,001$ ), що підтверджує відомий взаємозв'язок між лептином та регуляцією маси тіла; позитивний зв'язок вмісту загального холестерину з тригліцеридами ( $r=0,7$ ,  $p<0,001$ ) та ХЛ-ЛПНЩ ( $r=0,8$ ,  $p<0,001$ ), який відображає вплив атерогенної тріади дисліпідемії; наявність зворотної кореляції між вмістом Хл-ЛПВЩ та співвідношенням От/Ос ( $r=-0,5$ ,  $p<0,01$ ). Зважаючи на дані таких кореляційних зв'язків можна з впевненістю сказати, що хворі на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням та, особливо, з абдомінальним ожирінням мають достовірно високий ризик судинних катастроф. У хворих даних досліджуваних груп виявлено значний позитивний зв'язок вмісту ФНП- $\alpha$  з показниками ІМТ та коефіцієнтом ОТ/ОС ( $r=0,7$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ), глікозильованого гемоглобіну ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ); визначена зворотна кореляція між рівнем цього цитокіну та вмістом Хл-ЛПВЩ ( $r=-0,5$ ,  $p<0,001$ ) та позитивна з рівнем тригліцеридів ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ), що доводить участь цього цитокіну як в регуляції вуглеводного та ліпідного обміну, так і процесів ХСНЗ. Підтверджено наявність взаємозв'язку цитокінів між собою - виявлено значний позитивний кореляційний зв'язок ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 ( $r=0,8$ ,  $p<0,001$ ). Також було визначено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем лептину, ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 ( $r=0,6$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,6$ ,  $p<0,006$ )

Описані вище кореляційні зв'язки вірогідно зумовлені особливостями вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням та процесами, що супроводжуються активацією ХСНЗ, що однозначно відіграє свою роль у патогенезі розвитку та прогресуванні ускладнень даної патології.

Варто звернути увагу, що у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням перебіг захворювання суттєво обтяжений ускладненням як діабетичного, так і серцево-судинного характеру на відміну від хворих на ЦД 2 типу, що обумовлено поліморфними варіантами гена GPx1 (табл. 2). Так, у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням на відміну від хворих на ЦД 2 типу у осіб носіїв поліморфного алелю Leu (генотип Pro/Leu) вірогідно вища частота показників II та III стадії діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, ГХ та дисліпідемії, але нижча частота показників I стадії діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, а також у осіб, носіїв поліморфної алелі Leu (генотип Leu/Leu) вірогідно вища частота показників другої стадії діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, діабетичної полінейропатії та тривалості ГХ, але нижча частота показнику I стадії діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок.

**Показники частоти ускладнень у групі хворих на цукровий діабет 2 типу та групі хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням з урахуванням поліморфних варіантів гена GРх1**

Показник	Генотип хворих на цукровий діабет 2 типу			Генотип хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням			p1	p2	p3
	Pro/Pro n=12 абс.од./%	Pro/Leu n=24 абс.од./%	Leu/Leu n=7 абс. од./%	Pro/Pro n=9 абс.од./%	Pro/Leu n=22 абс.од./%	Leu/Leu n=11 абс. од./%			
Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок	12 / 100	20 / 83,33	5 / 71,43	9 / 100	20 / 90,91	10 / 90,91	-	0,38	0,33
Стадія д. ангіопатії н/к									
I	8 / 66,67	13 / 54,17	4 / 57,14	0	1 / 4,54	0	<b>0,002</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,01</b>
II	3 / 25	5 / 20,83	0	5 / 55,56	12 / 54,54	7 / 63,64	0,16	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>
III	1 / 8,33	1 / 4,17	1 / 14,28	3 / 33,33	7 / 31,82	3 / 27,27	0,19	<b>0,02</b>	0,5
IV	0	1 / 4,17	0	1 / 11,11	0	0	0,43	0,52	-
Діабетична ангіопатія сітківки	6 / 50	16 / 66,67	4 / 57,14	3 / 33,33	13 / 59,09	9 / 81,82	0,38	0,41	0,27
Діабетична нефропатія	4 / 33,33	13 / 54,17	4 / 57,14	6 / 67,33	14 / 63,64	4 / 36,36	0,14	0,36	0,35
Стадія діабетичної нефропатії:									
II	0	7 / 29,17	1 / 14,28	1 / 11,11	5 / 22,73	2 / 18,18	0,43	0,44	0,67
III	4 / 33,33	6 / 25	3 / 42,86	3 / 33,33	6 / 27,24	2 / 18,18	0,67	0,56	0,27
IV	0	0	0	2 / 22,22	2 / 9,09	0	0,17	0,22	-
V	0	0	0	0	1 / 4,54	0	-	0,48	-
Діабетична енцефалопатія	10 / 83,33	14 / 58,33	5 / 71,43	4 / 44,44	16 / 72,73	7 / 63,64	<b>0,08</b>	0,24	0,57
Стадія діабетичної енцефалопатії									
II	10 / 83,33	13 / 54,17	5 / 71,43	4 / 44,44	16 / 72,73	6 / 54,54	<b>0,08</b>	0,16	0,42
III	0	1 / 4,17	0	0	0	1 / 9,09	-	0,52	0,61
Діабетична полінейропатія	10 / 83,33	19 / 79,17	3 / 42,86	6 / 66,67	14 / 63,64	11 / 100	0,35	0,2	<b>0,01</b>
Ішемічна хвороба серця	9 / 75	12 / 50	3 / 42,86	7 / 77,78	17 / 77,27	8 / 72,73	0,65	<b>0,053</b>	0,22
Гіпертонічна хвороба	12 / 100	17 / 70,83	6 / 85,71	9 / 100	21 / 95,46	11 / 100	-	<b>0,03</b>	0,39
Стадії ГХ:									
1	2 / 16,67	1 / 4,17	1 / 14,28	0	2 / 9,09	0	0,31	0,47	0,39
2	10 / 83,33	14 / 58,34	4 / 57,14	6 / 66,67	15 / 68,18	10 / 90,9	0,35	0,35	0,14
3	0	2 / 8,33	1 / 14,26	2 / 22,22	4 / 18,18	1 / 9,1	0,17	0,29	0,64
Тривалість ГХ	9,42±2,66	7,33±1,8	8,0±3,1	12,2±3,7	10,36±1,6	14,2±2,6	0,53	0,48	<b>0,04</b>
Дисліпідемія	8 / 66,67	13 / 54,17	4 / 57,14	9 / 100	20 / 90,91	9 / 81,2	0,08	<b>0,006</b>	0,13

Примітки: між групами p1- при порівнянні між генотипами Pro/Pro та Pro/Leu; p2- при порівнянні між генотипами Pro/Pro та Leu/Leu; p3- при порівнянні між генотипами Pro/Leu та Leu/Leu

Проте, у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням на відміну від хворих на ЦД 2 типу у осіб, носіїв алелю Pro (генотип Pro/Pro) відзначено лише вірогідно вищу частоту показника першої стадії діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок.

Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу та хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носійство алелі Pro може бути визначено протективним фактором з захисним ефектом дії на попередження розвитку ускладнень у клініко-метаболічному перебігу при обох захворюваннях, тоді як наявність мутантної алелі Leu в гомо- та гетерозиготному стані гена GРх1 пов'язана з підвищеним ризиком розвитку як даних захворювань, так і супутніх діабетичних та серцево-судинних ускладнень з більш несприятливим клінічним перебігом обох захворювань, що свідчить про молекулярно-генетичні особливості патогенезу даних хвороб та має братись до уваги в клінічній практиці при формуванні груп ризику з урахуванням персоніфікованих підходів для подальшої оптимізації ефективності терапії ендокринної патології.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуального завдання клінічної ендокринології – поглиблено уявлення про особливості клінічного перебігу ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням та доведена доцільність визначення маркерів ХСНЗ (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6) і поліморфізму Pro197Leu гену GРх1 для подальшого прогнозування і профілактики виникнення ускладнень та розробку персоніфікованої терапії, на підставі виявленої залежності між наявністю алелі Leu і підвищеним ризиком виникнення як ЦД 2 типу (ВШ=3,17; 95% ДІ=1,176-8,53) так і ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням (ВШ=4,4; 95% ДІ=1,623-11,87).

1. Визначено, що за останні 20 років має місце зростання ЦД в Полтавській області на 55,2%, в Україні на 31,2%, одночасно темпи приросту поширення ожиріння за даний період часу становлять понад 100% як для України так і Полтавського регіону, що вказує на спорідненість даних захворювань.

2. У групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням встановлено вірогідно вищі показники віку серед носіїв генотипу Leu/Leu ( $63,18 \pm 2,4$  років), у порівнянні з носіями генотипу Pro/Leu ( $54,82 \pm 1,82$  років), ( $p=0,01$ ). Натомість, не визначено вірогідної різниці у показниках віку між носіями різних генотипів у групі хворих на ЦД 2 типу.

3. У хворих на ЦД 2 типу серед носіїв генотипу Leu/Leu встановлено вірогідну у 6 разів меншу кількість жінок, ніж чоловіків. Натомість, у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, навпаки, серед носіїв генотипу Pro/Leu встановлено вірогідну у 2 рази більшу кількість жінок, ніж чоловіків. У хворих на ЦД 2 типу на відміну від хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіїв алелі Leu (генотип Pro/Leu) менша частота осіб із успадкуванням захворювань по материнській лінії та у носіїв алелі Leu



(генотип Leu/Leu) вища частота осіб із успадкуванням захворювань по батьківській лінії.

4. У групі хворих на ЦД 2 типу виявлено тенденцію наближену до вірогідної щодо збільшення тривалості захворювання серед осіб, носіїв генотипу Leu/Leu строком до  $14,86 \pm 3,08$  років, у порівнянні з відповідними даними осіб, носіїв генотипу Pro/Pro -  $13,17 \pm 2,19$  років ( $p=0,08$ ). При порівнянні відповідних показників між обома групами хворих серед осіб, носіїв відповідних генотипів вірогідних змін не виявлено.

5. Встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу та хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носійство алелі Pro може бути визначено протективним фактором з захисним ефектом дії на попередження розвитку ускладнень у клініко-метаболічному перебігу при обох захворюваннях, тоді як наявність мутантної алелі Leu в гомо- та гетерозиготному стані гена Gpx1 пов'язана з підвищеним ризиком розвитку як даних захворювань, так і супутніх діабетичних та серцево-судинних ускладнень з більш несприятливим клінічним перебігом обох захворювань.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для діагностики ХСНЗ та ризику розвитку ускладнень рекомендується обов'язкове комплексне обстеження хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням та без нього з визначенням ФНП-а, ІЛ-6

2. Необхідно проводити визначення поліморфізму Pro197Leu гену Gpx1 для подальшого прогнозування і профілактики виникнення діабетичних та серцево-судинних ускладнень та розробки персоналізованої терапії.

3. Персоналізована терапія першочергово повинна бути направлена на зниження маси тіла (дієтотерапія, дозовані фізичні навантаження, відмова від шкідливих звичок), нормалізацію вуглеводного та ліпідного обмінів, застосування антиоксидантів прямої дії незалежно від пори року.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Попруга А.О. Гендерні та вікові особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ішемічною хворобою серця// Вісник Української медичної стоматологічної академії «Актуальні проблеми сучасної медицини». 2015. Т.15, вип.2(50). С.113-118.

2. Михайличенко Т.Є., Попруга А.О., Бобирьова Л.Є., Самарченко Л.А. Діагностика діабетичної енцефалопатії у хворих на цукровий діабет за допомогою її математичної моделі// Світ медицини та біології. 2015. Т.50, № 2. С. 51-55 (Автором самостійно здійснено пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, підготовка матеріалу до друку)

3. Попруга А.О., Стародубцев С.Г., Бобирьова Л.Є. Особливості клінічного перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від віку та статі// Світ медицини та біології. 2015. Т.52, №3. С. 30-36 (Автором самостійно здійснено пошук літературних джерел,

*аналіз клінічних даних, статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку)*

4. Alla A. Popruha, Lyudmila E. Bobyrova, Larisa A. Samarchenko, Tatyana E. Mykhaylychenko Mathematical model of diabetic encephalopathy // *Widomosci Lekarskie. Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego (Scopus)*. 2017. T.70, №5. P.906-909. *(Автором самотійно здійснено пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, написання статті)*

5. Popruha A., Mykhaylychenko T., Samarchenko L., Bobyrova L. Mathematical model of diabetic encephalopathy in diagnosis of complicated forms of diabetes mellitus– Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017. – Т.13, №6. – С.-40-43. *(Автором самотійно здійснено пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, підготовка матеріалу до друку)*

6. З.О. Шаєнко, А.О. Попруга Особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням // *Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії*. 2018. Т. 18, Вип. 2. С. 137-141. *(Дисертантом самотійно проведено літературний пошук, відбір хворих, написання статті.)*

7. Z.O. Shaienko, NI Vynnyk, L.Y. Bobyreva, A.O. Popruha Chronic systemic inflammation in the pathogenesis of comorbid pathology and its correction // *Widomosci Lekarskie Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego (Scopus)*. 2018. T.70, №5. P. 1463-1466 *(Автором самотійно проведено літературний пошук, підготовку матеріалу до друку.)*

8. А.О. Попруга Особливості впливу поліморфізму Pro197Leu гена GРх1 на розвиток ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням // *Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії*. 2019. Т.19, № 2. С. 48-52

10. Попруга А.О. Цукровий діабет 2 типу та ожиріння-погляд на проблему // *Матеріали підсумкової науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвячена пам'яті члена-кореспондента НАМН України, професора Леоніда Якимовича Ковальчука), Тернопіль ТДМУ «Укрмедкнига». 2015 Черв 17; Тернопіль. Тернопіль, 2015. С. 55-59*

9. Бобырева Л.Е., Попруга А.О., Чередниченко Л.М. Клиническое наблюдение // *Очерки клинической эндокринологии. Под редакцией Ю. И. Караченцева, А.В. Казакова, И.М. Ильиной, Харьков, Украина. – 2015. – С. 207-210(Здобувачем проведено відбір хворих, підготовку матеріалу до друку)*

Тези доповідей на наукових конференціях

11. A.Popruha, L. Vesnina, L.Bobyreva Tactics optimization of the treatment of type 2 diabetes in combined with obesity, considering genetic, gender, age and hormonal-metabolic disorders// *III Ogolnopolska konferencja naukowo-szkoleniowa, medycyna presonalizowana «Genom-czlowiek-swiat-zagrozenia», 23-25 listopada 2016. Lublin. 2016. P. 238-239 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту)*

12.А. Попруга, Л. Бобирьова Особливості розвитку та перебігу цукрового діабету типу 2 на тлі ожиріння // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. 2016 Груд 9, Полтава. Полтава, 2016 С. 6 *(Здобувачем проведено літературний пошук, відбір хворих, узагальнення результатів, оформлення тез до друку).*

13. З.О. Шаєнко, А. О. Попруга, І.Л. Дворник Патогенетичний підхід до лікування хворих із коморбідною патологією // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2017 Лист 23-24, Харків. Харків, 2017. С. 114-115 *(Автором самостійно здійснено пошук літературних джерел, аналіз клінічних даних, підготовка матеріалу до друку)*

14. А.О. Попруга, Л. Є. Борирьова, З. О. Шаєнко Гендерні та вікові особливості перебігу ускладнених форм цукрового діабету // Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. 2017 Лист 23-24, Харків. Харків, 2017. С. 90-91 *(Автором самостійно відбір хворих, аналіз клінічних даних, підготовка тез до друку)*

15. А.О Попруга, З.О Шаєнко Особливості секреції лептину у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням// Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «МЕДИЧНА НАУКА-2018». 2018 Лист 9, Полтава. Полтава, 2018. С.-15. *(Дисертантом самостійно здійснено відбір хворих, аналіз клінічних даних, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку тез до друку)*

#### Інформаційні листи, патент

16. Михайличенко Т.Є., Бобирьова Л.Є., Самарченко Л.А., Попруга А.О. Спосіб оптимізації діагностики діабетичної енцефалопатії у хворих на цукровий діабет I та 2 типу за рахунок створення її математичної моделі // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Вип. з пробл. «Ендокринологія» №87- 2016 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, відбір хворих, підготовка матеріалу до друку)*

#### АНОТАЦІЯ

**Попруга А.О. Вивчення особливостей клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у поєднанні з ожирінням залежно від поліморфізму гена Gpx1 з урахуванням гендерних, вікових, гормонально-метаболічних порушень та хронічного системного низькоінтенсивного запалення – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія (222 Медицина). Українська медична стоматологічна академія.

Дисертація присвячена вивченню особливостей клінічного перебігу цукрового діабету (ЦД) 2 типу у поєднанні з ожирінням залежно від

поліморфізму гена GРх1 з урахуванням гендерних, вікових, гормонально-метаболических порушень та хронічного системного низькоінтенсивного запалення (ХСНЗ)

При дослідженні вуглеводного, ліпідного обмінів, вмісту лептину, І-НОМА, С-пептиду виявлено значно вищі показники у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням відносно групи хворих на ЦД 2 типу та групи контролю, що вказує на значні метаболическі порушення при приєднанні ожиріння

При дослідженні впливу поліморфізму Pro197Leu гену GРх1 на клініко-метаболический перебіг у хворих на ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням нами виявлена достовірною залежність між наявністю алелі Leu і підвищеним ризиком виникнення цих захворювань. Натомість, у цих хворих носійство алелі Pro може бути визначено протективним фактором, щодо попередження розвитку судинних ускладнень

групи контролю.

*Ключові слова:* цукровий діабет 2 тип, ожиріння, хронічне системне низькоінтенсивне запалення, поліморфізм Pro197Leu гену GРх 1.

## АННОТАЦИЯ

**Попруга А.А. Изучение особенностей клинического течения сахарного диабета 2 типа в сочетании с ожирением зависимо от полиморфизма гена GРх1 с учетом гендерных, возрастных, гормонально-метаболических нарушений и хронического системного низкоинтенсивного воспаления - Квалификационная научная работа на правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 - эндокринология (222 Медицина). Украинская медицинская стоматологическая академия.

Диссертация посвящена изучению особенностей клинического течения сахарного диабета (СД) 2 типа в сочетании с ожирением в зависимости от полиморфизма гена GРх1 с учетом гендерных, возрастных, гормонально-метаболических нарушений и хронического системного низкоинтенсивного воспаления (ХСНВ).

При исследовании углеводного, липидного обменов, содержания лептина, І-НОМА, С-пептида обнаружено значительно более высокие показатели в группе больных СД 2 типа в сочетании с ожирением по отношению к группе больных СД 2 типа и группы контроля, что указывает на значительные метаболические нарушения при присоединении ожирения

При исследовании влияния полиморфизма Pro197Leu гена GРх1 на клиничко-метаболическое течение у больных СД 2 типа и СД 2 типа в сочетании с ожирением нами выявлена достоверная зависимость между наличием аллеля Leu и повышенным риском возникновения этих заболеваний. Вместе с тем, носительство аллеля Pro может быть определено

как протективный фактор по развитию сосудистых осложнений в группе контроля.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2 тип, ожирение, хроническое системное низкоинтенсивное воспаление, полиморфизм Pro197Leu гена GPx1.

## SUMMARY

**Popruha A.O. Studying features of the clinical course of type 2 diabetes mellitus in comorbidity with obesity, depending on the polymorphism of the gene GPx1, taking into account gender, age, hormonal and metabolic disorders and chronic systemic low-intensity inflammation. - Qualifying scientific work with manuscript right.**

Thesis for obtaining scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Specialty 14.01.14 - Endocrinology (222 Medicine). Ukrainian Medical Stomatological Academy.

The thesis is devoted to the study of the peculiarities of the clinical course of type 2 diabetes mellitus (DM) in comorbidity with obesity, depending on the polymorphism of the gene GPx1, taking into account gender, age, hormonal and metabolic disorders and chronic systemic low-intensity inflammation.

The study included 268 patients with type 2 DM and type 2 DM in comorbidity with obesity of both sexes (123 men and 145 women) aged 40-76 years old (85 inpatient treatment in the endocrinology department of Poltava MV Scifosovsky, Regional Hospital. Data of 183 subjects received during the processing of the archival material - medical history of patients of the endocrinology department) and 15 healthy volunteers aged 37 to 67 years (10 women and 5 men)

All patients were divided into two main groups: I - DM type 2 without obesity - 119 people; II - DM 2 types in combination with obesity - 149 subjects. Subsequently, each of the major groups is divided into groups according to: duration of type 2 DM, age, sex, polymorphism Pro197Leu of the gene GPx1.

We determined that the increase in the prevalence of type 2 DM and obesity in the Poltava region increased by 55.2%, in Ukraine by 31.2% over the past 20 years. Growth rates of obesity over a this period made up more than 100% for both Ukraine and the Poltava region.

Comparing the study data between the major groups, insufficient control of both carbohydrate and lipid metabolism was detected, but results in the group of obese patients showed significantly higher results. Significant increase in the content of leptin, I-HOMA, C-peptide in the group of patients with type 2 DM in combination with obesity against a group of patients with type 2 DM, indicating significant metabolic abnormalities in obesity

In the study of the effect of the polymorphism Pro197Leu gene GPx1 on the clinically-metabolic course of type 2 DM and type 2 DM in comorbidity with obesity, we found a reliable relationship between the presence of the Leu allele and the increased risk of these diseases. Instead, in these patients, the carrier allele Pro

can be defined as a protective factor in preventing the development of vascular complications.

*Key words:* type 2 diabetes mellitus, obesity, chronic system low-intensity inflammation, polymorphism Pro197Leu gene GPx-1.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ**

АГ – артеріальна гіпертензія  
АФК – активні форми кисню  
ВЖК – вільні жирні кислоти  
ВР – відносний ризик  
ВШ – відношення шансів  
ДІ – довірчий інтервал  
ГІ – гіперінсулінемія  
ГХ – гіпертонічна хвороба  
ІАП-1 – інгібітор тканинного активатора плазміногену-1  
ІЛ – інтерлейкіни  
ІМТ – індекс маси тіла  
ІР – інсулінорезистентність  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
ОЖ – ожиріння  
ОС – об'єм стегон  
ОТ – окружність талії  
ОТ/ОС – співвідношення окружності талії/ окружності стегон  
ССЗ – серцево-судинні захворювання  
ТГ – тригліцериди  
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин  $\alpha$   
ХСНЗ – хронічне системне низькоінтенсивне запалення  
ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїди високої щільності  
ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїди низької щільності  
ЦД – цукровий діабет  
Ген GRx1 - Ген глутатіонпероксидази 1