

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mìžnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 14, № 2, 2018

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, РИНЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), «Наукова періодика України», Directory of Open Access Journals (DOAJ), ROAD, NLM-catalog, OpenAIRE

Імпакт-фактор РИНЦ: 0,227





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 14, № 2, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.2.2018
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням ученої ради ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 22 лютого 2018 р., протокол № 6.

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 19313-9/13 ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 16,04
Зам. 2018-iej-90. Тираж 3000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
Е-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)

www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ООО «Ландпрес»
ул. Алчевских, 2, г. Харьков, 61002

Головний редактор
Володимир Іванович ПАНЬКІВ

Науковий редактор
Тарас Миколайович БОЙЧУК

Редакційна колегія

Авраменко Т.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Мітченко О.І. (Київ)
Боднар П.М. (Київ)	Могілевський С.Ю. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Бондаренко В.О. (Харків)	Поворознюк В.В. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Перцева Т.О. (Дніпро)
Власенко М.В. (Вінниця)	Полторак В.В. (Харків)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Резніков О.Г. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Сергієнко О.О. (Львів)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сидорчук Л.П. (Чернівці)
Івашук О.І. (Чернівці)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Соколова Л.К. (Київ)
Козаков О.В. (Харків)	Томашевський Я.І. (Львів)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравченко В.І. (Київ)	Черенько С.М. (Київ)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Ларін О.С. (Київ)	
Луцицький Є.В. (Київ)	

Редакційна рада

Аметов О.С. (Москва, Росія)	Шестакова М.В. (Москва, Росія)
Арістархов В.Г. (Рязань, Росія)	Dr. Agaçi F. (Тірана, Албанія)
Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)	Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Валєєва Ф.В. (Казань, Росія)	Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Вербовой А.Ф. (Самара, Росія)	Ferrannini E. (Піза, Італія)
Данилова Л.І. (Мінськ, Білорусь)	Holick M.F. (Бостон, США)
Дєдов І.І. (Москва, Росія)	Mascarenhas M.R. (Лісабон, Португалія)
Зельцер М.Ю. (Алмати, Казахстан)	Mota M. (Крайова, Румунія)
Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Узбекистан)	Nikberg I. (Мельбурн, Австралія)
Мамедов М.Н. (Москва, Росія)	Radzeviciene L. (Каунас, Литва)
Мельниченко Г.А. (Москва, Росія)	Rurik Imre (Дебрецен, Угорщина)
Мірзазаде В. (Баку, Азербайджан)	Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Романчишен А.П. (Санкт-Петербург, Росія)	Taton J. (Варшава, Польща)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Росія)	Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Трошина К.А. (Москва, Росія)	Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Zgliczynski S. (Варшава, Польща)

Відповідальні секретарі: Іван Іванович ПАВЛУНИК,
Іван Володимирович ПАНЬКІВ

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2018
© Заславський О.Ю., 2018



International Journal of Endocrinology
Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology

Volume 14, № 2, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.2.2018

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor
Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is entered into the list of specific scientific publications of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 15/04/2014 № 455.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (22 February 2018, Protocol № 6).

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 16,04
Order 2018-iej-90. Circulation 3000.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Volodymyr PANKIV

Science Editor
Taras BOYCHUK

Editorial Board

Avramenko T.V. (Kyiv)	Mankovsky B.M. (Kyiv)
Bobyriova L.Ye. (Poltava)	Mitchenko O.I. (Kyiv)
Bodnar P.M. (Kyiv)	Mogilevsky S.Y. (Kyiv)
Bolshova O.V. (Kyiv)	Pasiechko N.V. (Ternopil)
Bondarenko V.O. (Kharkiv)	Povorozniuk V.V. (Kyiv)
Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)	Pashkovska N.V. (Chernivtsi)
Veselovska Z.F. (Kyiv)	Pertseva T.O. (Dnipro)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia)	Poltorak V.V. (Kharkiv)
Gendeleka H.F. (Odesa)	Reznikov O.H. (Kyiv)
Goncharova O.A. (Kharkiv)	Sergienko O.O. (Lviv)
Zelinska N.B. (Kyiv)	Sydorchuk L.P. (Chernivtsi)
Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)	Sirenko Yu.M. (Kyiv)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)	Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk)
Kyryliuk M.L. (Kyiv)	Sokolova L.K. (Kyiv)
Kozakov O.V. (Kharkiv)	Tomashevskiy Ya.I. (Lviv)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv)	Tronko M.D. (Kyiv)
Korpachev V.V. (Kyiv)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv)
Kravchenko V.I. (Kyiv)	Cherenko S.M. (Kyiv)
Kravchun N.O. (Kharkiv)	Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)
Larin O.S. (Kyiv)	
Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)	

Editorial Council

Ametov O.A. (Moscow, Russia)	Shestakova M.V. (Moscow, Russia)
Aristarkhov V.G. (Ryazan, Russia)	Dr. Agaçi F. (Tirana, Albania)
Bazarbekova R.B. (Almaty, Kazakhstan)	Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Valeeva F.V. (Kazan, Russia)	Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)	Ferrannini E. (Pisa, Italy)
Danilova L.I. (Minsk, Belarus)	Holick M.F. (Boston, USA)
Dedov I.I. (Moscow, Russia)	Mascarenhas M.R. (Lisbon, Portugal)
Zeltser M.Yu. (Almaty, Kazakhstan)	Mota M. (Craiova, Romania)
Ismailov S.I. (Tashkent, Uzbekistan)	Nikberg I. (Melbourne, Australia)
Mamedov M.N. (Moscow, Russia)	Radzeviciene L. (Kaunas, Lithuania)
Melnichenko G.A. (Moscow, Russia)	Rurik Imre (Debrecen, Hungary)
Mirzazade V. (Baku, Azerbaijan)	Standl E. (Munich, Germany)
Mokhort T.V. (Minsk, Belarus)	Szabolcs I. (Budapest, Hungary)
Romanchishen A.P. (Saint-Petersburg, Russia)	Taton J. (Warsaw, Poland)
Sviridenko N.Yu. (Moscow, Russia)	Tkáč Ivan (Košice, Slovakia)
Troshina K.A. (Moscow, Russia)	Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
	Zgliczynski S. (Warsaw, Poland)

Executive secretary *Ivan PAVLUNYK, Ivan PANKIV*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2018
© Zaslavsky O.Yu., 2018

УДК 616.833-02:616.379-008.64]-036.1-07-08:575.113.2

DOI: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130555

Зорій І.А., Пашковська Н.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Особливості клінічно-діагностичних параметрів дистальної симетричної полінейропатії у хворих на цукровий діабет типу 2 в динаміці лікування залежно від поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(2):126-130. doi: 10.22141/2224-0721.14.2.2018.130555

Резюме. Мета. Встановлення динаміки клінічно-лабораторних характеристик і функціонального стану периферичних нервів у хворих на цукровий діабет типу 2 (ЦД-2), ускладнений дистальною симетричною полінейропатією (ДСПН) залежно від розподілу частот генотипів G894T поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази на тлі рекомендованого лікування. **Матеріали та методи.** Обстежено 110 хворих із ДСПН на тлі ЦД-2, що становили основну групу, та 80 практично здорових осіб. Розподіл хворих здійснювався за ступенем тяжкості ДСПН: із початковими проявами полінейропатії — 32 (29,1 %), з помірним ступенем — 58 (52,7 %) та з вираженим ступенем — 20 (18,2 %) осіб. Пацієнти отримували препарат L-аргінін на тлі базисного лікування. Проводилося неврологічне обстеження за шкалами нейропатичного симптоматичного підрахунку, модифікованого нейропатичного дисфункціонального підрахунку, електронейроміографічне тестування периферичних нервів нижніх кінцівок, визначалися показники вуглеводного обміну, про- та антиоксидантного захисту, функціонального стану ендотелію. **Результати.** Гомозиготність за мінорною алеллю T підвищує ймовірність розвитку ДСПН на тлі ЦД-2: відношення шансів становило 2,91 (95% довірчий інтервал 1,19–7,14; $p < 0,05$). У пацієнтів із генотипами GT і GG поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази визначається найбільш висока ефективність рекомендованої терапії на противагу носіям TT-генотипу, у яких динаміка клінічно-лабораторних і функціональних параметрів була найнижчою. **Висновки.** Гомозиготність за мінорною алеллю T поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази підвищує частоту розвитку, тяжкість перебігу ДСПН на тлі ЦД-2, а також пов'язана з менш стійким ефектом від лікування цього ускладнення.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2; дистальна симетрична полінейропатія; поліморфізм G894T гена ендотеліальної NO-синтази; L-аргінін

Вступ

Одним із найбільш поширених і складних у лікуванні ускладнень цукрового діабету (ЦД) є діабетична дистальна симетрична полінейропатія (ДСПН). За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ДСПН — захворювання, що характеризується прогресуючою втратою нервових волокон і призводить до втрати чутливості й розвитку виразок стопи [1, 2]. Поширеність ДСПН, за даними різних

авторів, перебуває в межах від 15,5 до 77,6 % за відсутності інших причин її виникнення [3, 4].

У наш час ДСПН належить до об'єктів інтенсивних генетичних досліджень. Відомо, що поліморфізм генів, які детермінують функціональний стан ендотелію, є причиною схильності організму до розвитку різних патологічних станів, насамперед до ангіопатій [5]. Ген ендотеліальної NO-синтази (eNOS), відповідає за синтез монооксиду нітрогену

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Зорій Ірина Анатоліївна, кандидат медичних наук, кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології, ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: zorij@ukr.net; контактний тел.: +38 (050) 980 42 21.

For correspondence: I. Zorij, PhD, Department of neurological diseases, psychiatry and medical psychology, State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Theatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: zorij@ukr.net; contact phone: +38 (050) 980 42 21.

(NO) ендотелієм і є ключовим ферментом у регуляції тону кровноносних судин, у роботі гладком'язової мускулатури судинної стінки [7, 8]. У зв'язку з цим саме поліморфізм G894T гена eNOS може бути потенційним модифікатором діабетичних ангіопатій і чинником ішемізації нервової тканини.

Отже, надзвичайно важливим стає удосконалення терапевтичної концепції лікування пацієнтів із ДСПН на тлі ЦД типу 2 (ЦД-2), метою якої є відновлення адекватної біодоступності NO і, як результат, поліпшення ендотеліозалежної вазодилатації з урахуванням поліморфізму G894T гена eNOS.

Мета: дослідження динаміки клінічно-лабораторних характеристик і функціонального стану периферичних нервів у хворих на ЦД-2, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією залежно від розподілу частот генотипів G894T поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази на тлі рекомендованого лікування.

Матеріали та методи

Обстежено 110 хворих із ДСПН на тлі ЦД-2, які становили основну групу. Середній вік хворих — 54,2 року (від 38 до 72 років). Чоловіків було 62, жінок — 48. До групи порівняння увійшло 80 практично здорових осіб віком від 32 до 56 років, зокрема 36 чоловіків і 44 жінки. Пацієнти на тлі базисного лікування отримували препарат L-аргінін, який призначали перорально у дозі 5 г/добу впродовж трьох тижнів.

Розподіл хворих здійснювався за ступенем тяжкості ДСПН: перша група — з початковими проявами ДСПН — 32 (29,1 %) пацієнти; друга група — з помірним ступенем — 58 (52,7 %); третя група — з вираженим ступенем ДСПН — 20 (18,2 %).

Усім пацієнтам проводилося неврологічне обстеження за шкалами нейропатичного симптоматичного розрахунку (NSS) і нейропатичного дисфункціонального розрахунку (NDS) [9]. Електро-нейроміографічне (ЕНМГ) обстеження здійснювалося на комп'ютеризованому програмному комплексі M-TEST («DX-системи», Україна), при цьому вивчали амплітуду потенціалів максимальної рухової відповіді (M-відповідь), швидкість проведення збудження, резидуальну латентність (мс) при дослідженні малогомілкового та великогомілкового нервів [10].

Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НВП «Філісідіагностика» (Україна). Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску на автоматичному аналізаторі D10 фірми Bio-Rad Laboratories Inc. (Франція). Рівень імунореактивного інсуліну і C-пептиду встановлювали імуноферментним методом на аналізаторі STAT-FaxPlus-303 (США) з використанням реактивів фірми DRG International Inc. (США).

Ступінь інсулінорезистентності встановлювали за індексом інсулінорезистентності HOMA-IR з використанням програми HOMA Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Великобританія). Критичним вважалося значення понад 2,0.

Для оцінки активності окиснювальних процесів визначали вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а саме за рівнем малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та еритроцитах, відновленого глутатіону (Г-SH). Стан системи антиоксидантного захисту аналізували за визначенням активності каталази та глутатіонпероксидази [11].

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) та кількістю циркулюючих у крові злушених ендотеліоцитів. При цьому кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначалася за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н. Петришева та співавт. Уміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) досліджували за вмістом нітрит-аніону (NO_2^-) і сумою NO_2^- та нітрат-аніону (NO_3^-) у сироватці венозної крові фотокolorиметричним методом за L.C. Green et al.

ДНК виділяли з клітин крові за допомогою набору «ДНК-сорб-В» («АмпліСенс», Росія). Детекцію поліморфізму G894T в гені eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Алейний поліморфізм визначали ампліфікацією гена з подальшою рестрикцією рестриктазою Eco24I. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу. Візуалізація ДНК проводилася за допомогою ультрафіолетового випромінювача. Підбір праймерів для ампліфікації та наступного секвенсу, а також аналіз ПЛР здійснювався відповідно до загальноприйнятих світових методик.

Статистична обробка проводилася з використанням прикладних програми MS Excel 2003, Biostat, Statistika 6. Вірогідність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента. Вірогідну відмінність у розподілі вибірок визначали за критерієм χ^2 . Значення $p < 0,05$ вважали вірогідним.

Результати

Аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів дозволив виявити у проаналізованих зразках геномної ДНК три генотипи поліморфного локуса G894T гена eNOS. З'ясовано, що при розподілі частот генотипів залежно від поліморфізму G894T гена eNOS частота алелей G і T у групі хворих і контролі вірогідно не відрізнялася ($\chi^2 = 1,32$, $p = 0,25$) (табл. 1). Мажорною алеллю у досліджуваній групі була алель G: її частота становила у контрольній групі 0,631; у хворих на ЦД-2, ускладненим ДСПН, — 0,573. Відповідно в останній групі хворих спостерігали підвищення частоти мінорної алелі T (0,427 проти 0,369).

Розподіл генотипів відповідав до закону Hardy — Weinberg [12]: контрольна група — $\chi^2 = 0,94$ χ^2 0,05 = 3,84 ($p > 0,05$); група хворих — $\chi^2 = 0,82$ χ^2 0,05 = 3,84 ($p > 0,05$). При цьому у групі хворих спостерігали підвищену частку гомозигот за рідкісною алеллю TT (19,1 проти 8,7 %) (табл. 1). Також спостерігалася зниження гетерозиготних генотипів GT у групі хворих, що становило 41,8 проти 51,2 % у контролі.

Гомозиготність за мінорною алеллю Т підвищує ймовірність розвитку ДСПН на тлі ЦД-2: відношення шансів (odds ratio, OR) становило 2,91 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,19–7,14; $p < 0,05$).

Розподіл частот генотипів G894T поліморфізму гена eNOS залежно від ступеня тяжкості ДСПН поданий в табл. 2. У хворих із початковими проявами ДСПН гомозиготний генотип GG гена eNOS виявлений у 31,3 %, гетерозиготний GT — у 53,1 %; гомозиготний генотип за рідкісною алеллю TT був генотипований у 15,6 %. У хворих із помірним ступенем тяжкості генотипи розподілялися так: GG — у 37,9 %, GT — у 46,5 %, TT — у 15,5 %; у пацієнтів з вираженим ступенем ДСПН гомозиготний генотип GG спостерігався у 50 % осіб, гетерозиготний генотип GT — у 15 %; гомозиготний генотип TT за рідкісною алеллю був генотипований у 35 % осіб.

При розподілі основної групи хворих на ЦД-2 з ДСПН на підгрупи (табл. 2) виявлено, що кількість гомозиготних генотипів TT за рідкісною алеллю у осіб з вираженим ступенем ДСПН вірогідно переважала у 4,0 раза ($\chi^2 = 4,568$; $p = 0,033$) порівняно з контролем. Отже, гомозиготність за мінорною алеллю Т підвищує ймовірність розвитку ДСПН на тлі ЦД-2: OR становило 2,91 (95% ДІ 1,19–7,14; $p < 0,05$).

Аналіз показників за шкалами суб'єктивної та об'єктивної симптоматики засвідчив вірогідно вищі параметри NSS у хворих із гомозиготним генотипом за рідкісною алеллю Т порівняно з носіями гетерозиготного генотипу GT на 19,3 % ($p < 0,05$).

Функціональний стан периферичних нервів у хворих на ЦД-2 з ДСПН був асоційований з поліморфізмом G894T гена eNOS: у пацієнтів з гомозиготним генотипом TT за рідкісною алеллю спостерігали найбільш виражені ознаки ураження осового циліндра нервів, що проявлялися вірогідним зниженням амплітуди М-відповіді при ЕНМГ-тестуванні малоомілкових і великогомілкових нервів на 26,1 % порівняно з носіями гетерозиготного генотипу GT ($p < 0,05$).

При оцінці клінічно-діагностичних параметрів у всіх обстежених пацієнтів, які є носіями трьох генотипів (GG, GT, TT), відзначалася позитивна динаміка після курсу рекомендованого лікування: вірогідне зменшення суб'єктивних проявів і покращення об'єктивної симптоматики. Статистично вірогідне зниження показників за шкалою NSS через 3 тижні після лікування на 39,2 % ($p < 0,01$) спостерігалось у хворих із генотипом GT, на 40,0 % ($p < 0,01$) — з генотипом GG і на 35,3 % ($p < 0,05$) — у хворих із генотипом TT. Однак слід зазначити, що у хворих із гомозиготним генотипом TT частота проявів суб'єктивної симптоматики через 6 місяців після лікування знову наростала та була ідентичною початковому рівню ($6,30 \pm 0,37$ бала). При оцінці показників NDS вірогідна динаміка через 3 тижні після лікування відзначалася у хворих із генотипом GT (зниження на 24,5 %; $p < 0,05$), що вказує на більш високу ефективність рекомендованого лікування у цієї групи хворих.

При дослідженні впливу рекомендованого лікування на вуглеводний обмін у обстежених хворих залежно від частоти розподілу генотипів G894T поліморфізму гена eNOS встановлено, що після лікування у хворих із генотипами GG і GT відзначалося вірогідне зниження рівня HbA_{1c} та С-пептиду ($p < 0,05$), що вказує на адекватність та ефективність терапії у цих групах хворих, чого не спостерігалось у хворих із гомозиготним генотипом за мінорною алеллю Т.

При порівняльній оцінці показників про- та антиоксидантних систем крові виявлено, що в усіх обстежених хворих спостерігалось вірогідне зниження інтенсивності ПОЛ через 3 тижні після лікування: зниження рівня МА на 23,3 % — у хворих із генотипом GT, на 34,7 % — з генотипом GG і на 35,5 % — з генотипом TT ($p < 0,05$). Параметри антиоксидантного захисту (відновлений глутатіон) на тлі рекомендованого лікування вірогідно підвищуються у хворих із генотипами GT і GG на 22,2 та 21,3 % ($p < 0,05$) відповідно. У пацієнтів зі встановленим генотипом TT вірогідного зростання вмісту Г-SH

Таблиця 1. Розподіл частот генотипів залежно від поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази у хворих із діабетичною дистальною симетричною полінейропатією на тлі цукрового діабету типу 2 та у контрольній групі

Генотипи	Основна група, n = 110	Група порівняння, n = 80	χ^2	p	OR	
					ВШ	95% ДІ
GG	0,364	0,350	6,89	0,03	1,06	0,58–1,94
GT	0,418	0,563			0,56	0,31–1,00
TT	0,218	0,088			2,91	1,19–7,14

Примітки: n — кількість хворих; χ^2 — критерій Пірсона; ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Таблиця 2. Розподіл частот генотипів залежно від поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази у хворих на цукровий діабет типу 2 залежно від ступеня тяжкості діабетичної дистальної симетричної полінейропатії

Розподіл за генотипами	Контрольна група, n = 80	Хворі з початковими проявами ДСПН, n = 32	Хворі з помірним ступенем ДСПН, n = 58	Хворі з вираженим ступенем ДСПН, n = 20
GG (n, %)	32 (40,0)	10 (31,3)	22 (37,9)	10 (50,0)
GT (n, %)	41 (51,2)	17 (53,1)	27 (46,5)	3 (15,0)
TT (n, %)	7 (8,7)	5 (15,6)	9 (15,5)	7 (35,0) $p_1 < 0,05$

Примітки: n — кількість хворих; p_1 — вірогідна різниця порівняно з контрольною групою за критерієм χ^2 .

нами не спостерігалось, що вказує на виражене виснаження антиоксидантної системи (АОС) та малу ефективність терапії щодо даного біохімічного показника у зазначеній групі пацієнтів.

Функціональний стан ендотелію у хворих із ДСПН на тлі ЦД-2 залежно від розподілу частот генотипів поліморфізму G894T гена eNOS в динаміці рекомендованого лікування досліджували за вмістом у крові NO та кількістю циркулюючих у крові злущених ендотеліоцитів. Оцінка показників NO в обстежених усіх трьох генотипів до та після лікування вірогідно не різнилася. Аналіз вмісту кількості десквамованих ендотеліоцитів у хворих до та після лікування показав, що даний показник вірогідно знижувався у пацієнтів з генотипом GT на 37,9 % ($p < 0,05$), що свідчить про досить високу ефективність рекомендованої терапії у пацієнтів з відповідним генотипом щодо покращення функції ендотелію.

При оцінці динаміки показників функціонального стану периферичних нервів у носіїв трьох генотипів встановлено, що через 3 тижні після лікування не відзначається виражених змін показників ЕНМГ-тестування периферичних нервів нижніх кінцівок ($p > 0,05$), проте у хворих із генотипом GT і GG показники аксонопатії (підвищення амплітуд на 13,1 та 13,3 % порівняно з показниками до лікування проти 9,9 % у хворих із генотипом TT) були менш вираженими порівняно з носіями гомозиготного генотипу за мінорною алеллю.

Обговорення

Отже, за даними нашого дослідження, у пацієнтів з генотипами GT і GG поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази визначається найбільш висока ефективність рекомендованої терапії, на противагу хворим із генотипом за мінорною алеллю T, у яких динаміка клінічно-лабораторних і функціональних параметрів була найнижчою.

Підвищує ймовірність розвитку ДСПН на тлі ЦД-2 гомозиготність за мінорною алеллю T поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази. У той же час носії GT і GG мають кращий перебіг та найбільш низький ризик розвитку тяжких ускладнень діабетичної поліневропатії.

L-аргінін у комплексному лікуванні хворих із ДСПН призводить до поліпшення клінічного перебігу захворювання зі зменшенням суми балів за шкалою NSS на 36,8 % і за шкалою NDS на 37,1 % через 3 місяці після лікування, справляє позитивний вплив на функціональний стан периферичних нервів нижніх кінцівок за даними ЕНМГ, позитивно впливає на основні патогенетичні ланки захворювання із пригніченням процесів ПОЛ і поліпшенням функціонального стану ендотелію.

Встановлено, що ефект від лікування хворих із ДСПН через 6 місяців за основними клінічно-діагностичними параметрами найменш стійкий у носіїв гомозиготного генотипу за мінорною алеллю поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази. Це вказує на доцільність проведення повторного курсу лікування для цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Гомозиготність за мінорною алеллю T поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази підвищує ймовірність розвитку дистальної симетричної поліневропатії на тлі ЦД-2. В свою чергу, носії GT і GG мають кращий перебіг та найбільш низький ризик розвитку ускладнень діабетичної поліневропатії.

2. Застосування у комплексному лікуванні хворих із ДСПН препарату L-аргінін сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання зі зменшенням суми балів за шкалою NSS на 36,8 % ($p < 0,05$) та за шкалою NDS на 37,1 % ($p < 0,05$) через 3 місяці після лікування, позитивно впливає на функціональний стан периферичних нервів нижніх кінцівок за даними ЕНМГ (вірогідне збільшення амплітуди моторної відповіді на 18 %; $p < 0,05$), позитивно впливає на основні патогенетичні ланки захворювання із пригніченням процесів ПОЛ (зниження рівня МА плазми на 21,4 % та еритроцитів на 34,9 %; $p < 0,05$), підвищенням активності захисної АОС (збільшення вмісту відновленого глутатіону на 19,5 %; $p < 0,01$) та покращенням функціонального стану ендотелію.

3. За основними клінічно-діагностичними параметрами ефект від лікування хворих із ДСПН через 6 місяців найменш стійкий у носіїв гомозиготного генотипу за мінорною алеллю поліморфізму G894T гена ендотеліальної NO-синтази, що вказує на доцільність проведення повторного курсу лікування для цієї категорії пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Vinik A, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):747-787. doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.
2. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 10;17(6). pii: E917. doi: 10.3390/ijms17060917.
3. Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015 Aug;109(2):215-25. doi: 10.1016/j.diabres.2015.04.031.
4. Vinik AI. Diabetic sensory and motor neuropathy. *N Engl J Med.* 2016 Apr 14;374(15):1455-64. doi: 10.1056/NEJMcpl503948.
5. Witzel II, Jelinek HF, Khalaf K, Lee S, Khandoker AH, Alsafar H. Identifying Common Genetic Risk Factors of Diabetic Neuropathies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:88. doi: 10.3389/fendo.2015.00088.
6. Corapcioglu D, Sahin M, Emral R, Celebi ZK, Sener O, Gedik VT. Association of the G894T Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Diabetic Foot Syndrome Foot Ulcer, Diabetic Complications, and Comorbid Vascular Diseases: A Turkish Case-Control Study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2010 Aug;14(4):483-8. doi: 10.1089/gmb.2010.0023.

7. Angeline T, Krithiga HR, Isabel W, Asirvatham AJ, Poornima A. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism (G894T) and Diabetes Mellitus (Type II) among South Indians. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011;2011: Article ID 462607. doi: 10.1155/2011/462607.

8. Forstermann U, Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.

9. Asad A, Hameed MA, Khan UA, Ahmed N, Butt MU. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. *J Pak Med Assoc*. 2010;60(3):166-70. PMID: 20225769.

10. Butugan MK, Sartor CD, Watari R, Martins MC.

Multichannel EMG-base destination of fiber conduction velocity during isometric contraction of patients with different stages of diabetic neuropathy. *J Electromyogr Kinesiol*. 2014 Aug;24(4):465-72. doi: 10.1016/j.jelekin.2014.04.007.

11. Mokrii VYa, Ziablitsev SV, Cryshthal MV. Features of oxidative stress formation in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the disease duration and gender. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2016;(77):67-71. doi: 10.22141/2224-0721.5.77.2016.78757. (in Ukrainian).

12. Mayo O. A century of Hardy-Weinberg equilibrium. *Twin Res Hum Genet*. 2008 Jun;11(3):249-56. doi: 10.1375/twin.11.3.249.

Отримано 02.02.2018 ■

Зорій І.А., Пашковская Н.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Особенности клинико-диагностических параметров дистальной симметричной полинейропатии у больных сахарным диабетом типа 2 в динамике лечения в зависимости от полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы

Резюме. *Цель.* Определение динамики клинико-лабораторных характеристик и функционального состояния периферических нервов у больных сахарным диабетом типа 2 (СД-2), осложненного дистальной симметричной полинейропатией (ДСПН), в зависимости от распределения частот генотипов G894T полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы на фоне рекомендуемой терапии. *Материалы и методы.* Обследованы 110 больных, которые были распределены на группы в зависимости от степени тяжести ДСПН: с начальными проявлениями — 32 (29,1 %), с умеренной степенью — 58 (52,7 %), с выраженной степенью — 20 (18,2 %). Пациенты получали препарат L-аргинин на фоне базисного лечения. Проводилось неврологическое обследование по шкалам нейропатического симптоматического счета, модифицированного нейропатического дисфункционального счета, электронейромиографическое тестирование периферических нервов нижних конечностей, определялись показатели углеводного обмена, про- и антиоксидантной

защиты, функционального состояния эндотелия. *Результаты.* У больных с ДСПН на фоне СД-2 гомозиготность по минорной аллели Т полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы повышает вероятность развития диабетической полинейропатии: отношение шансов составило 2,91 (95% доверительный интервал 1,19–7,14; $p < 0,05$). У пациентов с генотипами GT и GG определяется наиболее высокая эффективность рекомендуемой терапии в противовес больным с гомозиготным TT-генотипом, у которых динамика клинико-лабораторных и функциональных значений была значительно ниже. *Выводы.* Гомозиготность по минорной аллели Т полиморфизма G894T гена эндотелиальной NO-синтазы повышает частоту развития, тяжесть течения ДСПН на фоне СД-2, а также связана с менее устойчивым эффектом от лечения этого осложнения.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2; дистальная симметричная полинейропатия; полиморфизм G894T гена эндотелиальной NO-синтаза; L-аргинин

I.A. Zoriy, N.V. Pashkovska

State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Features of clinical and diagnostic parameters of distal symmetrical polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in the dynamics of treatment depending on the endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism

Abstract. *Background.* The purpose of the study is to determine the dynamics of clinical and laboratory characteristics and functional state of peripheral nerves in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) complicated by distal symmetrical polyneuropathy (DSPN) depending on the frequency distribution of the G894T genotypes of endothelial NO-synthase (eNOS) gene polymorphism during the recommended therapy. *Materials and methods.* 110 patients were examined, they were divided into groups: with initial manifestations of DSPN — 32 (29.1 %), with moderate course — 58 (52.7 %) and with severe course — 20 (18.2 %). Patients received L-arginine preparation during basic treatment. All patients were neurologically examined using Neuropathic Symptomatic Score, Neuropathic Dysfunctional Score, electroneuromyographic testing of the peripheral nerves of the lower extremities; parameters of carbohydrate metabolism, pro- and antioxidant defense, functional state of the endothelium

were evaluated. *Results.* In patients with DSPN and type 2 DM, homozygotes for the minor T allele of the eNOS gene G894T polymorphism, the likelihood of developing severe complications of diabetic polyneuropathy increases: the odds ratio was 2.91 (95 % confidence interval 1.19–7.14; $p < 0.05$). In patients with GT and GG genotypes, the highest efficacy of the recommended therapy is determined, in contrast to patients with homozygous TT genotype, whose dynamics of clinical, laboratory and functional indicators was significantly lower. *Conclusions.* Homozygotes for the minor T allele of the eNOS gene G894T polymorphism have an increase in the incidence and the severity of DSPN course on the background of type 2 DM, and also a less stable effect from the treatment of this complication.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; distal symmetrical polyneuropathy; endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism; L-arginine