

DOI 10.31718/2077-1096.19.2.48

УДК: 616.379-008.64+616-056.52]-06:6.05

Попруга А.О.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ PRO197LEU ГЕНУ GPX1 НА РОЗВИТОК УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ТА ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Цукровий діабет 2 типу та ожиріння являються одними з найпоширеніших захворювань в світі. Частота даних патологій настільки велика, що в останні роки вони визнані неінфекційними епідеміями. Ожиріння є провідним модифікуючим патогенетичним фактором цукрового діабету 2 типу. Практично 90% пацієнтів, які страждають на діабет, мають надлишок маси тіла або ожиріння. На сьогоднішній день жирова тканина позиціонується як ендокринний орган, що продукує численні протеїни з аутокринними, паракринними та ендокринними функціями. Відбувається хронічна активація імунної системи організму з гіперпродукцією широкого спектру прозапальних цитокінів з подальшим розвитком та прогресуванням хронічного неспецифічного системного запалення та оксидантного стресу, що вносять вагомий вклад у розвиток багатьох хронічних захворювань. Зважаючи на спорідненість патогенетичних моментів цукрового діабету 2 типу та ожиріння звертають на себе увагу дослідження, в яких вивчається роль генетичних факторів системи антиоксидантного захисту, зокрема поліморфізм гена глутатіонпероксидази-1 (GPx1), на розвиток та перебіг даних патологій. Тому, нами було досліджено особливості впливу поліморфізму Pro197Leu гену GPx1 на розвиток діабетичних та серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням Полтавської області. Виявлена достовірна залежність між наявністю алелі Leu і підвищеним ризиком виникнення як цукрового діабету 2 типу так і цукрового 2 типу у поєднанні з ожирінням. Встановлено, що хворих на цукровий діабет 2 типу та хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з ожирінням, носійство алелі Pro може бути визначено протективним фактором з захисним ефектом дії на попередження розвитку ускладнень у клініко-патогенетичному перебігу при обох захворюваннях, тоді як наявність мутантної алелі Leu в гомо- та гетерозиготному стані гену 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.

Ключові слова: цукровий діабет 2 тип, ожиріння, поліморфізм Pro197leu гену Gpx1

Вступ

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) та ожиріння являються одними з найпоширеніших захворювань в світі. Частота даних патологій настільки велика, що в останні роки вони визнані неінфекційними епідеміями. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 1,9 мільярдів дорослого населення мають збиткову вагу та 650 млн страждають ожирінням, цукровий діабет зафіксовано в понад 422 млн осіб і дані цифри невпинно зростають [1]. Ожиріння є провідним модифікуючим патогенетичним фактором ЦД 2 типу. Зростання захворюваності на ЦД 2 типу тісно корелює з темпами захворюваності на ожиріння. Практично 90% пацієнтів, які страждають на діабет, мають надлишок маси тіла або ожиріння [5,6].

На сьогоднішній день жирова тканина позиціонується як ендокринний орган, що продукує численні протеїни з аутокринними, паракринними та ендокринними функціями. Адипоцити секретують фактор некрозу пухлин- α , резистин, інтерлейкін-6, інгібітор активатора плазміногену-1, ангіотензиноген та ін., що індукують інсулінорезистентність (ІР) та атерогенез [2], тобто відбувається хронічна активація імунної системи організму з гіперпродукцією широкого спектру цитокінів запалення [3, 8, 9, 10] з подальшим розвитком та прогресуванням хронічного неспецифічного сис-

темного запалення та оксидантного стресу.

Відомо, що численні патологічні процеси в організмі людини розвиваються в результаті порушень рівноваги прооксидантної та антиоксидантної системи. У пацієнтів з ІР, що являється невід'ємною складовою ЦД 2 типу, ожиріння та гіпертонічної хвороби (ГХ), характерними є гіперглікемія та збільшення продукції прозапальних цитокінів, що значно збільшує оксидантний стрес [4, 7, 11]

Зважаючи на вищевказані процеси та спорідненість їх у патогенезі ЦД 2 типу та ожиріння, звертають на себе увагу дослідження, в яких вивчається роль генетичних факторів системи антиоксидантного захисту, зокрема поліморфізм гену глутатіонпероксидази-1 (GPx1) Ген глутатіонпероксидази-1 кодує регуляторний білок, який зв'язується з сайт-специфічними ДНК-зв'язувальними білками і відповідно регулює активність основного ферменту антиоксидантного захисту. Глутатіонпероксидаза-1 захищає судинну стінку від окисного стресу і атерогенезу [12] У дослідженні на мишах виявлено, що дефіцит глутатіонпероксидази призводить до ендотеліальної дисфункції і прискорює процес атеросклерозу [13]. В літературних даних відзначено, що фермент з заміною проліну на лейцин (алель Leu) має більш низьку ферментативну активність. Відповідно у носіїв алелі Leu і генотипу Leu/ Leu рівень активних форм кисню буде ви-

ще, що сприяє розвитку досліджуваних патологій та прогресуванню ускладнень [14]

Мета дослідження

Дослідити особливості впливу поліморфізму Pro197Leu гену GPx1 на розвиток діабетичних та серцево-судинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу та хворих на цукровий діабет 2 типу в поєднанні з ожирінням Полтавської популяції.

Матеріали та методи дослідження

У дослідження включено 85 хворих ЦД 2 типу (43 хворих) та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням (42 хворих) обох статей (45 жінок та 40 чоловіків), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Полтавської обласної лікарні ім. М. В. Скліфосовського та 15 здорових добровольців, що склали групу контролю. Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно «Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «цукровий діабет 2 типу», наявність ускладнень враховували згідно консультацій суміжних спеціалістів. Генетичні дослідження проводились на базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики при Українській медичній стоматологічній академії, м. Полтава. Матеріалом генетичних досліджень являється ДНК, виділена з лейкоцитів периферичної крові пацієнтів. Виділення та очистку ДНК проводитимуть за допомогою комерційних наборів DIAtom 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). ПЛР проводиться в автоматичному режимі на термоциклері, з використанням олігонуклеотидних праймерів (Fermentas, Вільнюс «Лаборатория ИзоГен», РФ). Для ампліфікації фрагмента гену GPx-1 використані наступні праймери: прямий 5'-TGT GCC CCT ACG CAG GTA CA-3' та зворотній 5'-CCA AAT GAC AAT GAC ACA GG-3'. Ампліфікація поліморфної ділянки гену проводилася на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-технологія», Росія) за такою програмою: денатурація 94°C, 3 хв, 1 цикл, 34 цикла: 94°C, 30 с; 56°C, 30 с; 72°C, 30 с; заключний цикл - 72°C, 7 хв. Продукти ампліфікації інкубували з рестриктазою BstFN1 (НПО «Сибензим», Новосибірськ) в Y буфері (33 mM Tris-ацетат pH 7,9, 10 mM магнію ацетат; 66 mM калію ацетат, 1 mM DTT) 12:00 при 60°C. Продукти розщеплення виявлені за допомогою електрофорезу в 2,5% агарного гелю.

Статистичний аналіз матеріалів дослідження проводили за допомогою програми «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., США). Статистична значимість відмінностей визначалась параметричними та непараметричними методами:

між кількісними показниками незалежних груп за допомогою t-критерію тесту Ст'юдента або U-критерію тесту Манна-Уїтні, між показниками у групі (в динаміці дослідження) - t-критерію парного тесту Ст'юдента та тесту Вілкоксона. Для встановлення статистичної відмінності між якісними показниками застосовано точний критерій Фішера та критерій χ^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 χ^2 . Для порівняння частот алелей між групами, які досліджувались, використовували критерій χ^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 3x2 за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот варіантів у незв'язаних групах вираховували відношення шансів із визначенням 95% довірчого інтервалу.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами було проведено вивчення розподілу частот алелей поліморфної ділянки Pro197Leu гену GPx1 у венозній крові обстежених. 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).

На наступному етапі нами проведено аналіз наявних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу та хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням. До уваги брались діабетичні ускладнення: діабетична ангіопатія нижніх кінцівок, діабетична ангіопатія сітківки, діабетична нефропатія, діабетична енцефалопатія, діабетична полінейропатія та серцево-судинні ускладнення: ішемічна хвороба серця (ІХС), гіпертонічна хвороба та дисліпідемія.

Діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок вста-

новлено у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 12 осіб (100%), генотипу Pro/Leu – 20 осіб (83,33%) і генотипу Leu/Leu – 5 осіб (71,43%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 9 осіб (100%), генотипу Pro/Leu – 20 осіб (90,91%) і генотипу Leu/Leu – 10 осіб (90,91%). Нами не виявлено вірогідних відмін у частоті даного ускладнення між обома групами хворих з урахуванням відповідних генотипів.

Аналіз за стадіями діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок показав відсутність вірогідних відмін між показниками не лише у групі хворих на ЦД 2 типу, але і у групі хворих на ЦД у поєднанні з ожирінням з урахуванням генотипів осіб. Проте, першу стадію діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок мали вірогідно більша частота хворих на ЦД 2 типу, ніж хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням в осіб з генотипом Pro/Pro ($p=0,002$), генотипом Pro/Leu ($p=0,0002$) і генотипом Leu/Leu ($p=0,01$). Але, навпаки, другу стадію діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок мали вірогідно менша частота хворих на ЦД 2 типу, ніж хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням в осіб з генотипом Pro/Leu ($p=0,02$) і генотипом Leu/Leu ($p=0,01$), аналогічно, третю стадію даного ускладнення мали лише носії генотипу Pro/Leu ($p=0,02$).

Діабетичну ангіопатію сітківки встановлено у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 6 осіб (50%), генотипу Pro/Leu – 16 осіб (66,67%) і генотипу Leu/Leu – 4 осіб (57,14%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 3 особи (33,33%), генотипу Pro/Leu – 13 осіб (59,09%) і генотипу Leu/Leu – 9 осіб (81,82%). Лише у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням встановлено вірогідно вищу частоту розвитку діабетичної ангіопатії сітківки у осіб носіїв генотипу Leu/Leu, ніж носіїв генотипу Pro/Pro ($p=0,04$). Не виявлено вірогідних відмін у частоті даного ускладнення між обома групами хворих з урахуванням відповідних генотипів.

Діабетичну нефропатію встановлено у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 4 осіб (33,33%), генотипу Pro/Leu – 13 осіб (54,17%) і генотипу Leu/Leu – 4 осіб (57,14%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 6 осіб (67,33%), генотипу Pro/Leu – 14 осіб (63,64%) і генотипу Leu/Leu – 4 особи (36,36%). Нами не визначено вірогідної різниці між генотипами, як серед хворих на ЦД 2 типу, так і серед хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням. Не виявлено вірогідних відмін і у частоті даного ускладнення між обома групами хворих з урахуванням відповідних генотипів.

Проведений аналіз ступеня тяжкості діабетичної нефропатії серед груп хворих на ЦД 2 типу та ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням виявили, що лише у групі хворих на ЦД 2 типу вірогідно вищі показники частоти 2 стадії діабетичної не-

фропатії серед осіб носіїв генотипу Pro/Leu, ніж генотипу Pro/Pro ($p=0,04$). Тоді як, у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням вірогідних відмін між аналізованими показниками не встановлено. Не виявлено вірогідних відмін і у частоті ступеню тяжкості даного ускладнення між обома групами хворих з урахуванням відповідних генотипів.

Діабетичну енцефалопатію встановлено у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 10 осіб (83,33%), генотипу Pro/Leu – 14 осіб (58,33%) і генотипу Leu/Leu – 5 осіб (71,43%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 4 особи (44,44%), генотипу Pro/Leu – 16 осіб (72,73%) і генотипу Leu/Leu – 7 осіб (63,64%). Показники частоти діабетичної енцефалопатії вірогідно не відрізнялись між генотипами групи хворих на ЦД 2 типу і групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням. Нами виявлено лише тенденцію наближену до вірогідної щодо переважання частоти осіб з діабетичною енцефалопатією у групі хворих на ЦД 2 типу, на відміну від групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіїв генотипу Pro/Pro ($p=0,08$).

Діабетичну полінейропатію встановлено у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 10 осіб (83,33%), генотипу Pro/Leu – 19 осіб (79,17%) і генотипу Leu/Leu – 3 осіб (42,86%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 6 осіб (66,67%), генотипу Pro/Leu – 14 осіб (63,64%) і генотипу Leu/Leu – 11 осіб (100%). Встановлено у групі хворих на ЦД 2 типу тенденцію, наближену до вірогідної, щодо зменшення частоти показника діабетичної полінейропатії серед осіб носіїв генотипу Leu/Leu у порівнянні з особами носіями генотипів Pro/Pro ($p=0,08$) або генотипу Pro/Leu ($p=0,08$). Навпаки, у групі хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням виявлено лише тенденцію, наближену до вірогідної, щодо збільшення показника діабетичної полінейропатії серед осіб-носіїв генотипу Leu/Leu у порівнянні з особами носіями генотипу Pro/Pro ($p=0,07$), а також вірогідне підвищення частоти даного ускладнення у осіб-носіїв генотипу Leu/Leu у порівнянні з особами носіями генотипу Pro/Leu ($p=0,02$). Визначено вірогідне підвищення показника частоти діабетичної полінейропатії у хворих на ЦД 2 типу у порівнянні з хворими на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Leu/Leu ($p=0,01$).

Виявлено ішемічну хворобу серця у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 9 осіб (75%), генотипу Pro/Leu – 12 осіб (50%) і генотипу Leu/Leu – 3 осіб (42,9%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 7 осіб (77,8%), генотипу Pro/Leu – 17 осіб (77,3%) і генотипу Leu/Leu – 8 осіб (72,7%). Показники частоти ІХС в обох групах вірогідно не відрізнялись між генотипами. Нами виявлено лише тенденцію, наближену до вірогідної, щодо зменшення частоти осіб з ІХС у

групі хворих на ЦД 2 типу, на відміну від групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіїв генотипу Pro/Leu ($p=0,053$).

Гіпертонічну хворобу виявлено у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 12 осіб (100%), генотипу Pro/Leu – 17 осіб (70,8%) і генотипу Leu/Leu – 6 осіб (85,7%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 9 осіб (100%), генотипу Pro/Leu – 21 особа (95,5%) і генотипу Leu/Leu – 11 осіб (100%). Показники частоти ГХ у групі хворих на ЦД 2 типу були вірогідно нижчими у осіб, носіїв генотипу Pro/Leu, ніж у носіїв генотипу Pro/Pro ($p=0,04$). Виявлено вірогідно вищі показники частоти ГХ у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, на відміну від хворих на ЦД 2 типу серед носіїв генотипу Pro/Leu ($p=0,03$).

Дисліпідемію виявлено у групі хворих на ЦД 2 типу, носіїв генотипу Pro/Pro у 8 осіб (66,7%), генотипу Pro/Leu – 13 осіб (54,2%) і генотипу Leu/Leu – 4 осіб (57,1%), а серед групи хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням, носіями генотипу Pro/Pro є 9 осіб (100%), генотипу Pro/Leu – 20 осіб (90,9%) і генотипу Leu/Leu – 9 осіб (81,2%). Аналіз показника частоти дисліпідемії в обох групах не виявив вірогідних відмінностей з урахуванням генотипів гена GPx1. Виявлено тенденцію, наближену до вірогідної, щодо збільшення частоти дисліпідемії у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням на противагу хворим на ЦД 2 типу ($p=0,08$), а також вірогідне збільшення частоти дисліпідемії у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням на противагу хворим на ЦД 2 типу ($p=0,006$).

Висновки

1. Виявлена достовірна залежність між наявністю алелі Leu і підвищеним ризиком виникнення ЦД 2 типу (ВШ=3,17; 95% ДІ=1,176-8,53) або підвищеним ризиком виникнення ЦД 2 типу у поєднанні з ожирінням (ВШ=4,4; 95% ДІ=1,623-11,87).

2. 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-патогенетичному 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, 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.

Література

1. World Health Organization. Obesity and overweight. [Internet]. Canberra ACT: World Health Organization Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/.
2. Kaidashev IP. NF-kB-signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, sakharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza [NF-kB-signaling as the basis for the development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis]. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011;3(35): 35-40 (Ukrainian)
3. Berezhnaya NM. Cytokinovaya regulyatsiya pri patologii [Cytokine regulation with pathologists]. *Cytokiny i vospalenie*. 2007;2(1): 26-34. (Russian)
4. Biloval OM, Koval'ova OM, Popova SS, Tveretnikov OB. Ozhirynnya v praktitsii kardiologa ta endokrinologa [Obesity in the practice of a cardiologist and an endocrinologist]. *Ternopil*; 2009. 618p (Ukrainian)
5. Bokarev IN, Velikov BK, Shubina OI. Sakharnyj diabet. [Diabetes]. Moskva; 2006.400 p(Russian)
6. Kaminskij AV. Sakharnyj diabet: novye vzglyady i starye zabluzhdeniya. Sovremennye predstavleniya o patogeneze i patogeneticheskoy terapii SD 2-go tipa [Diabetes: new views and old misconceptions. Modern ideas about the pathogenesis and pathogenetic therapy of type 2 diabetes]. *Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal*. 2012;6(2): 50-53. (Ukrainian)
7. Pasechnik IN. Mekhanizmy povrezhdayushhego dejstviya aktivirovannykh form kisloroda na biologicheskie struktury u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2001; 4: 3-9. (Ukrainian)
8. Alexandraki J. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 10(84): 89-117.
9. Kawamori R. Evidences demonstrating the effects of anti-atheroscleroticacti on sof pioglitazone – specialelem phasion proactivestudy and periscope study. *NipponRinsho*. 2010; 68(2): 235-241
10. Onder F. The effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2011; 48 (4): 297-302
11. Donath M. Y., Shoelson S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease *Nat. Rev. Immunol*. 2011;11(2):98-107.
12. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349: 1605–1613
13. Nemoto M., Nishimura R., et al., Tajima N. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovascular Diabetology*. 2007; 6 (23): 15–21
14. Hamanishi T., Furuta H., Kato H. et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPX-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in japanese type 2 diabetic patients *Diabetes*. 2004; 53(9):2455–2460

Реферат

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА PRO197LEU ГЕНА GPX1 НА РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ
Попруга А.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, ожирение, полиморфизм Pro197leu гена Gpx1

Сахарный диабет 2 типа и ожирение являются одними из самых распространенных заболеваний в мире. Частота данных патологий настолько велика, что в последние годы они признаны неинфекционными эпидемиями. Ожирение является ведущим модифицирующим патогенетическим фактором сахарного диабета 2 типа. Практически 90% пациентов, страдающих диабетом, имеют избыток массы тела или ожирение. Сегодня жировая ткань позиционируется как эндокринный орган, продуцирующий многочисленные протеины с аутокринными, паракринными и эндокринными функциями. Как следствие, происходит хроническая активация иммунной системы организма с гиперпродукцией широкого

спектра провоспалительных цитокинов с последующим развитием и прогрессированием хронического неспецифического системного воспаления и оксидантного стресса, что вносят весомый вклад в развитие многих хронических заболеваний. Исходя из родства патогенетических моментов сахарного диабета 2 типа и ожирения обращают на себя внимание исследования, в которых изучается роль генетических факторов системы антиоксидантной защиты, в частности полиморфизм гена глутатионпероксидазы-1 (GPx1), на развитие и течение данных патологий. Поэтому нами было исследовано особенности влияния полиморфизма Pro197Leu гена GPx1 на развитие диабетических и сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа и больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ожирением Полтавской области. Выявлена достоверная зависимость между наличием аллеля Leu и повышенным риском возникновения как сахарного диабета 2 типа, так и сахарного 2 типа в сочетании с ожирением. Установлено, что больных сахарным диабетом 2 типа и больных сахарного диабета 2 типа в сочетании с ожирением носительство аллеля Pro может быть протективным фактором с защитным эффектом действия на предупреждение развития осложнений в клинко-патогенетическом течении при обоих заболеваниях, тогда как наличие мутантной аллели Leu в гомо- и гетерозиготном состоянии гена GPx1 связана с повышенным риском развития как данных заболеваний, так и сопутствующих диабетических и сердечно-сосудистых осложнений с более неблагоприятным клиническим течением обоих заболеваний.

Summary

THE EFFECT OF PRO197LEU POLYMORPHISM OF THE GPX1 GENE ON THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND COMORBID OBESITY
Popruha A.

Keywords: diabetes mellitus type 2, obesity, Pro197leu polymorphism to the Gpx1 gene

Type 2 diabetes and obesity are among the most common diseases worldwide. Due to the extremely high prevalence of these diseases that has been reached in recent years, at present they are recognized as non-infectious epidemics. Obesity is the leading modifying pathogenetic factor of type 2 diabetes. Almost 90% of diabetic patients are overweight or obese. Today, adipose tissue is positioned as an endocrine organ that produces numerous proteins with autocrine, paracrine, and endocrine functions. As a result, chronic activation of the body's immune system occurs with overproduction of a wide range of pro-inflammatory cytokines with subsequent development and progression of chronic non-specific systemic inflammation and oxidative stress, which make a significant contribution to the development of many chronic diseases. Based on the relationship of the pathogenetic moments between type 2 diabetes and obesity, attention should be paid to study the role of genetic factors of the antioxidant defence system, and, in particular, the glutathione peroxidase-1 (GPx1) gene polymorphism, on the development and course of these pathologies. Therefore, we investigated the specific effects of the Pro197Leu polymorphism of the GPx1 gene on the development of diabetic and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes and patients with type 2 diabetes and comorbid obesity in the Poltava region. Significant relationship was found out between the presence of the Leu allele and the increased risk of both type 2 diabetes and type 2 diabetes in combination with obesity. It has been established that in the patients with type 2 diabetes and patients with type 2 diabetes and comorbid obesity, the carriage of the Pro allele can be a protective factor with a protective effect towards preventing the development of complications in the clinical and pathogenetic course of both diseases, while the presence of the mutant Leu allele in the homo- and heterozygous state of the GPx1 gene is associated with an increased risk of the development of the diseases studied as well as concomitant diabetic and cardiovascular complications with more adverse clinical course of both diseases.