

Особливості метаболічних і гемодинамічних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2-го типу залежно від генетичного поліморфізму PPAR γ_2

А.С. Шалімова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Дослідження останніх років встановили, що нормальна чутливість тканин до інсуліну багато в чому залежить від функціональної активності пероксисомальних проліфератор-активувальних рецепторів. Було проведено дослідження, мета якого полягала в оцінюванні впливу генетичного поліморфізму PPAR γ_2 на вираженість метаболічних і гемодинамічних порушень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) у сполученні з цукровим діабетом (ЦД 2). У результаті проведення дослідження встановлено, що пацієнти з ГХ з наявністю і відсутністю ЦД 2 при Pro/Pro генотипі PPAR γ_2 мали більш виражені гемодинамічні і метаболічні порушення, ніж при Pro12Ala/Ala12Ala-генотипі. Pro12Ala/Ala12Ala генотип PPAR γ_2 може розцінюватися як протективний поліморфізм. Наявність ЦД 2 у пацієнтів з ГХ призводила до більш суттєвих гемодинамічних порушень, що проявлялося достовірним збільшенням ТІМ, вищими значеннями ШПХ у СА і СА та нижчим рівнем ЕЗВД. Генетичний поліморфізм PPAR γ_2 у пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД 2 більшою мірою впливав на ступінь вираженості гемодинамічних і метаболічних порушень, ніж у пацієнтів без ЦД 2.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, поліморфізм PPAR γ_2 , гемодинамічні і метаболічні порушення.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним з найпоширеніших захворювань у Європі та становить близько 30% у загальній популяції [12, 17]. ГХ діагностують у 50–80% хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2), що значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [2, 6, 7]. ЦД2 є одним з головних незалежних факторів ризику серцево-судинної патології, яка здебільшого визначає прогноз, в тому числі для життя, у хворих даної категорії. Близько 75% хворих на ЦД 2 помирають від ССУ, в тому числі серцевої недостатності (СН) [6, 14].

Коморбідність ГХ і ЦД 2 пов'язана з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними катастрофами [1, 2, 14].

Дослідження останніх років свідчать, що патогенетичні механізми, які зумовлюють розвиток ГХ, інсулінорезистентності (ІР) та ЦД 2, багато в чому перекликаються і призводять до прогресування захворювань та розвитку ускладнень [2, 5, 13]. Гіперінсулінемія та ІР є одними з факторів, що визначають частоту розвитку ССУ при ЦД 2.

Незважаючи на те що ІР має чітку генетичну схильність, до сьогодні не ідентифіковані точні генетичні порушення, які лежать в її основі, що свідчить про полігенний характер ІР. Установлено близько 15 генів-кандидатів для ІР, серед них гени, що беруть участь у регуляції метаболізму глюкози і ліпідів (мутації субстрату інсулінового рецептора, глікогенсинтетази, гормончутливої ліпази, β_3 -адренорецепторів,

ліпопротеїдліпази, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), роз'єднувального протеїну – UCP-1) [2, 5, 15].

В останні роки науковці велику увагу приділяють дослідженню поліморфізму пероксисомальних проліфератор-активувальних рецепторів (peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ) – трансскрипційних факторів з родини ядерних гормональних рецепторів, що керують активністю багатьох генів, є центральними регуляторами ліпідного та вуглеводного обміну, розвитку і диференціації жирової тканини, модуляторами експресії генів у багатьох тканинах – адипоцитах, епітеліальних клітинах, гладком'язових тканинах, ендотелії судин [8, 10, 15, 18]. Відомо, що PPAR α експресуються переважно у тканинах, які мають високий рівень катаболізму жирних кислот (ЖК) – печінці, мозку, бурому жиру, білій жировій тканині, нирках, серці, скелетних м'язах. У цих тканинах PPAR α регулюють гени, які відповідають за метаболізм ЖК, і опосередковують баланс між ЖК клітини і метаболізмом глюкози. Експресуються в усіх тканинах, PPAR β/δ відіграють важливу роль у окисненні ЖК в адипоцитах і скелетних м'язах. PPAR γ експресуються у жировій тканині, тонкій кишці і макрофагах, меншою мірою – в скелетних м'язах, серці, печінці та інших тканинах [4].

Основне місце дії PPAR γ – жирова тканина і макрофаги. PPAR γ контролюють адипогенез і кругообіг ЖК. При надмірному харчуванні PPAR γ стимулюють утворення нових адипозитів, спрямовуючи надлишок ЖК у підшкірну жирову тканину, знижуючи вміст нативних і окиснених ЖК у м'язах і зменшуючи ліпотоксичність, відновлюючи чутливість до інсуліну. PPAR γ має дві ізоформи – PPAR γ_1 і PPAR γ_2 . PPAR γ_2 представлені майже виключно у жировій тканині, а PPAR γ_1 – в усіх інших тканинах [18].

Відомо, що PPAR γ також пригнічують продукцію прозапальних цитокінів (у тому числі, ФНП- α , інтерлейкіну-6 (ІЛ-6)) жировою тканиною і макрофагами [9, 18, 19].

У роботах зарубіжних і вітчизняних науковців досліджувався поліморфізм PPAR γ_2 у різних расових і етнічних групах, а також його вплив на особливості клініко-лабораторного статусу у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) [14, 16, 17]. Установлено, що генетичний поліморфізм PPAR γ_2 відрізнявся в окремих популяціях, а дані щодо його впливу на розвиток ІР були досить суперечливими [9, 17].

Таким чином, підвищений інтерес науковців до вивчення поліморфізму PPAR γ_2 у розвитку ІР та інших патологічних процесів, а також наявність суперечливих даних щодо його ролі у різних популяціях, дають підстави продовжувати дослідження в українській популяції пацієнтів з МС.

Мета роботи: оцінювання впливу генетичного поліморфізму PPAR γ_2 на вираженість метаболічних і гемодинамічних порушень у пацієнтів з ГХ у сполученні з ЦД 2.

Розподіл генотипів PPAR γ_2 у пацієнтів обстежених груп

Показники	Основна група (ГХ+ЦД 2), n=112		Група порівняння (ГХ без ЦД 2), n=84		Контрольна група, n=20	
	n	%	n	%	n	%
Pro/Pro	81	72,3	61	69,3	16	80
Pro/Ala	28	25	25	28,4	4	20
Ala/Ala	3	2,7	2	2,3	-	-

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти обстежено 184 пацієнти української популяції віком від 45 до 60 років. Основну групу склали 112 пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2, групу порівняння – 72 пацієнти з ГХ без ЦД 2. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб.

Критерії включення в дослідження: ГХ II стадії, 2-го ступеня; ЦД 2 середньої важкості, субкомпенсований; ХСН I–II ФК; нормальна маса тіла (індекс маси тіла (ІМТ) – 18–24,9), надмірна маса тіла (ІМТ – 25–29,9), ожиріння I ступеня (ІМТ – 30–34,9); абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): обвід талії >94 см для чоловіків та >80 см для жінок; нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); нормокреатинінемія; відсутність протеїнурії (допускається лише мікроальбумінурія); вік пацієнтів 40–55 років; встановлена тривалість захворювання на ГХ – 8–12 років, ЦД 2 – 3–7 років; нерегулярне застосування антигіпертензивних препаратів.

Критерії виключення із дослідження: наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ і ЦД 2 (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, порушення ритму та провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкозахворювання, симптоматична артеріальна гіпертензія (АГ), захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси); ЦД 1-го типу; ГХ III стадії, 3-го ступеня; ХСН III–IV ФК; ЦД 2 у легкій і важкій формах, фазах компенсації і декомпенсації; інсулінотерапія у пацієнтів з ЦД 2; ожиріння II–III ступенів; знижена ШКФ; наявність протеїнурії; вік пацієнтів менше 40 та більше 55 років; ехонегативність; відмова пацієнтів від дослідження.

Стандартними біохімічними методами визначали концентрації глюкози венозної крові натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для вивчення функціонального стану ендотелію всім хворим проводили визначення ступеня ЕЗВД у пробі з реактивного гіперемією з одночасним вимірюванням товщини комплексу інтимедіа (ТІМ) сонних артерій (СА). Швидкість пульсової хвилі (ШПХ) у СА визначали W-Track-методом (методом фазового трекінга, запатентованим виробниками сканера). Визначення ШПХ у черевній аорті (ЧА) проводили з використанням фазованого датчика з частотою 2–4 МГц. Шляхом проведення імуноферментного аналізу визначали концентрації прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-6). Генетичний поліморфізм PPAR γ_2 у пацієнтів встановлювали на підставі даних полімеразної ланцюгової реакції, рестрикційного аналізу і горизонтального електрофорезу в 3% агарозному гелі. Було ідентифіковано три генотипи PPAR γ_2 за поліморфізмом Pro12Ala (Pro/Pro, Pro/Ala і Ala/Ala).

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA». Розраховували значення середнього арифметичного (M), помилки середнього арифметичного (m). Дані представлені у вигляді M \pm m. При аналізі значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використовували t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження свідчать, що в основній групі та групі порівняння не було достовірної різниці

Таблиця 2

Показники вуглеводного і ліпідного профілів обстежених пацієнтів залежно від генотипів PPAR γ_2

Показники	Pro12Pro			Pro12Ala/Ala12Ala		
	Основна група (ГХ+ЦД 2)	Група порівняння (ГХ без ЦД 2)	Контрольна група	Основна група (ГХ+ЦД 2)	Група порівняння (ГХ без ЦД 2)	Контрольна група
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,19 \pm 0,03	4,85 \pm 0,04 ⁰	4,9 \pm 0,11*	6,93 \pm 0,03 [^]	4,67 \pm 0,07 ^{00^^}	4,7 \pm 0,11**
HbA1c, %	7,11 \pm 0,05	5,12 \pm 0,057 ⁰	4,5 \pm 0,32*	6,88 \pm 0,05 [^]	4,78 \pm 0,06 ^{00^^}	4,4 \pm 0,31**
НОМА	8,04 \pm 0,08	2,23 \pm 0,06 ⁰	1,39 \pm 0,04*	6,76 \pm 0,15 [^]	1,94 \pm 0,07 ^{00^^}	1,26 \pm 0,03**
Загальний холестерин, ммоль/л	6,35 \pm 0,04	5,75 \pm 0,08 ⁰	5,1 \pm 0,21*	6,23 \pm 0,05 [^]	5,58 \pm 0,07 ⁰⁰	4,9 \pm 0,21**
Тригліцериди, ммоль/л	2,29 \pm 0,03	2,08 \pm 0,03 ⁰	1,29 \pm 0,01*	2,34 \pm 0,01	2,02 \pm 0,04 ⁰⁰	1,21 \pm 0,01**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,12 \pm 0,05	4,59 \pm 0,05 ⁰	3,3 \pm 0,08*	5,08 \pm 0,06	4,48 \pm 0,08 ⁰⁰	3,1 \pm 0,07**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,96 \pm 0,01	1,18 \pm 0,01 ⁰	1,37 \pm 0,02*	1,05 \pm 0,01 [^]	1,21 \pm 0,02 ⁰⁰	1,39 \pm 0,02**

Примітка: * – різниця між усіма групами і контрольною достовірна (генотип Pro12Pro); ** – різниця між усіма групами і контрольною достовірна (генотип Pro12Ala/Ala12Ala); ^ – різниця між основною групою з генотипом Pro12Pro і основною групою з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala достовірна; ^^ – різниця між групою порівняння з генотипом Pro12Pro і групою порівняння з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala достовірна; ⁰ – різниця між основною групою і групою порівняння достовірна (генотип Pro12Pro); ⁰⁰ – різниця між основною групою і групою порівняння достовірна (генотип Pro12Ala/Ala12Ala).

Структурно-функціональний стан магістральних судин і рівні прозапальних цитокінів обстежених пацієнтів залежно від генотипів PPAR γ_2

Показники	Pro12Pro			Pro12Ala/Ala12Ala		
	Основна група	Група порівняння (ГХ+ЦД 2)	Контрольна група (ГХ без ЦД 2)	Основна група (ГХ+ЦД 2)	Група порівняння (ГХ без ЦД 2)	Контрольна група
ТІМ, мм	0,95±0,006	0,85±0,01 ⁰	0,66±0,01*	0,89±0,01 [^]	0,79±0,02 ^{00^^}	0,64±0,01**
ШПХ СА, м/с	8,91±0,075	7,65±0,09 ⁰	6,08±0,07*	8,57±0,11 [^]	7,45±0,16 ⁰⁰	6,06±0,05**
ШПХ ЧА, м/с	9,02±0,09	8,14±0,08 ⁰	6,41±0,09*	8,78±0,14	7,99±0,19 ⁰⁰	6,38±0,08**
ЕЗВД, %	6,12±0,22	8,74±0,23 ⁰	13,03±0,96*	7,02±0,19 [^]	8,95±0,21 ⁰⁰	13,24±0,98**
ФНП- α , пг/мл	189,7±3,14	136,7±3,5 ⁰	69,4±3,8*	171,4±2,6 [^]	119,1±3,07 ^{00^^}	62,1±3,7**
ІЛ-6, нг/мл	176,9±2,9	131,2±3,9 ⁰	61,3±4,7*	152,5±27 [^]	115,2±3,7 ^{00^^}	57,4±4,7**

Примітка: * – різниця між усіма групами і контрольною достовірна (генотип Pro12Pro); ** – різниця між усіма групами і контрольною достовірна (генотип Pro12Ala/Ala12Ala); ^ – різниця між основною групою з генотипом Pro12Pro і основною групою з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala достовірна; ^^ – різниця між групою порівняння з генотипом Pro12Pro і групою порівняння з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala достовірна; ⁰ – різниця між основною групою і групою порівняння достовірна (генотип Pro12Pro); ⁰⁰ – різниця між основною групою і групою порівняння достовірна (генотип Pro12Ala/Ala12Ala).

у частоті різних варіантів генотипів PPAR γ_2 (табл. 1). У пацієнтів обох груп переважав генотип Pro/Pro, частота якого становила 72,3% і 69,3% відповідно. Гомозиготний генотип Ala/Ala встановлено лише у 2,7% пацієнтів основної групи і 2,3% пацієнтів групи порівняння ($p>0,05$). У пацієнтів контрольної групи також переважав генотип Pro/Pro (80% випадків), генотип Pro/Ala зустрічався у 20%, а генотип Ala/Ala не було встановлено у жодного пацієнта. Аналогічний розподіл генотипів PPAR γ , за даними інших дослідників [4, 11, 18], притаманний саме європейській популяції.

Ураховуючи незначний відсоток пацієнтів з гомозиготним генотипом Ala/Ala, на подальшому етапі дослідження пацієнтів–носіїв генетичних алелів Ala/Ala і Pro/Ala було об'єднано в одну групу – з Pro12Ala/Ala12Ala-генотипом.

Показники вуглеводного і ліпідного профілів в обох групах пацієнтів незалежно від генотипів PPAR γ_2 за усіма показниками достовірно ($p<0,01$) відрізнялися від контрольної групи (табл. 2). У пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2 при обох варіантах генотипів PPAR γ_2 були достовірно вищими рівні глюкози крові, HbA1c, НОМА ($p<0,01$), загального холестерину, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ ($p<0,05$) при достовірно нижчому рівні ХС ЛПВЩ ($p<0,05$).

Порівняльна оцінка показників вуглеводного і ліпідного профілів при обох варіантах генотипів пацієнтів основної групи показала, що для Pro/Pro-генотипу PPAR γ_2 характерні більш виражені метаболічні порушення, ніж для генотипу Pro12Ala/Ala12Ala, що підтверджували достовірно вищі рівні глюкози крові, HbA1c, НОМА і загального холестерину, та достовірно нижчий рівень ХС ЛПВЩ ($p<0,01$). У той самий час, у пацієнтів групи порівняння генетичний поліморфізм впливав лише на показники вуглеводного профілю (достовірно більш виражені зміни встановлені при Pro/Pro-генотипі), тоді як ліпідний спектр статистично значуще не відрізнявся при обох варіантах генотипів PPAR γ_2 (табл. 2).

Показники структурно-функціонального стану магістральних судин в обох групах пацієнтів достовірно ($p<0,01$) відрізнялися від контрольної групи незалежно від генотипів PPAR γ_2 (табл. 3). Зазначені зміни судинної стінки проявлялися достовірним збільшенням ТІМ і ШПХ у СА і ЧА та зниженням ступеня ЕЗВД.

Порівняльна оцінка стану магістральних судин показала, що наявність ЦД 2 незалежно від генетичного поліморфізму призводила до більш виражених порушень у судинній стінці, що проявлялося достовірно більшою ТІМ, ШПХ у СА і ЧА, а також меншим значенням ЕЗВД ($p<0,01$) порівняно з групою хворих без ЦД 2. При цьому у пацієнтів основної групи з

Pro/Pro-генотипом PPAR γ_2 зміни судинної стінки були більш вираженими, ніж при Pro12Ala/Ala12Ala-генотипі, що підтверджувалося статистично значущими відмінностями за усіма показниками. У той самий час, аналіз групи порівняння за генетичним поліморфізмом засвідчив, що при Pro/Pro-генотипі достовірно більшою ($p<0,05$) була лише ТІМ, тоді як за іншими показниками, що характеризують стан судинної стінки, не було виявлено статистично значущих відмінностей.

Результати дослідження також показали, що у пацієнтів з ГХ і без ЦД 2 рівні прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6 значно перевищували ($p<0,001$) значення показників у контрольній групі (табл. 3). При цьому пацієнти з ГХ і супутнім ЦД 2 мали достовірно вищі ($p<0,01$) рівні ФНП- α та ІЛ-6 при обох варіантах генотипів, ніж пацієнти без ЦД 2. У той самий час, як в основній, так і у групі порівняння, при Pro/Pro-генотипі PPAR γ_2 відзначалися достовірно ($p<0,05$) вищі рівні прозапальних цитокінів, ніж при Pro12Ala/Ala12Ala-генотипі.

Таким чином, у ході дослідження було встановлено, що у пацієнтів з ГХ з наявністю і відсутністю ЦД 2 при Pro/Pro-генотипі PPAR γ_2 спостерігалися більш суттєві гемодинамічні та метаболічні порушення, ніж при Pro12Ala/Ala12Ala-генотипі. Тому наявність Pro12Ala/Ala12Ala-генотипу PPAR γ_2 може розцінюватися як протективний поліморфізм.

Проведене дослідження показало також, що пацієнти з ГХ і супутнім ЦД 2 мали більш виражені метаболічні і гемодинамічні порушення, які більшою мірою залежали від генетичного поліморфізму PPAR γ_2 , ніж пацієнти з ГХ без ЦД 2.

ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з ГХ з наявністю і відсутністю ЦД 2 при Pro/Pro-генотипі PPAR γ_2 мали більш виражені гемодинамічні і метаболічні порушення, ніж при Pro12Ala/Ala12Ala-генотипі.
 2. Pro12Ala/Ala12Ala-генотип PPAR γ_2 може розцінюватися як протективний поліморфізм.
 3. Наявність ЦД 2 у пацієнтів з ГХ призводила до більш суттєвих гемодинамічних порушень, що проявлялося достовірним збільшенням ТІМ, вищими значеннями ШПХ у СА і ЧА та нижчим рівнем ЕЗВД.
 4. Генетичний поліморфізм PPAR γ_2 у пацієнтів з ГХ та супутнім ЦД 2 більшою мірою впливав на ступінь вираженості гемодинамічних і метаболічних порушень, ніж у пацієнтів без ЦД 2.
- Перспективи подальших досліджень.** Ураховуючи важливе значення поліморфізму PPAR γ_2 у розвитку і перебігу ГХ коморбідної патології, слід відзначити перспективність оцінки впливу поліморфізму PPAR γ_2 на інші ланки розвитку ІР, ГХ і ЦД 2, а також ефективність призначеної терапії.

Особенности метаболических и гемодинамических нарушений у пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от генетического полиморфизма PPAR γ ₂
А.С. Шалимова

Исследования последних лет установили, что нормальная чувствительность тканей к инсулину во многом зависит от функциональной активности пероксисомальных пролифератор-активирующих рецепторов. Было проведено исследование, цель которого заключалась в оценке влияния генетического полиморфизма PPAR γ ₂ на выраженность метаболических и гемодинамических нарушений у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). В результате проведения исследования установлено, что пациенты с ГБ с и без СД 2 при Pro/Pro-генотипе PPAR γ ₂ имели более выраженные гемодинамические и метаболические нарушения, чем при Pro12Ala/Ala12Ala-генотипе. Pro12Ala/Ala12Ala-генотип PPAR γ ₂ может рассцениваться как протективный полиморфизм. Наличие СД 2 у пациентов с ГБ сопровождалось более существенными гемодинамическими нарушениями, что проявлялось достоверным увеличением толщины комплекса интима-медии, более высокими значениями скорости пульсовой волны в сонных артериях и брюшной аорте и низким уровнем эндотелий-зависимой вазодилатации. Генетический полиморфизм PPAR γ ₂ у пациентов с ГБ и сопутствующим СД 2 в большей степени влиял на степень выраженности гемодинамических и метаболических нарушений, чем у пациентов без СД 2.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизм PPAR γ ₂, гемодинамические и метаболические нарушения.

Features of metabolic and hemodynamic disorders in patients with essential hypertension and type 2 diabetes depending on the genetic polymorphism PPAR γ ₂
A.S. Shalimova

The studies of the last years have shown that normal insulin sensitivity largely depends on the functional activity of peroxisome proliferator-activating receptor. We have conducted a study, aimed to estimate the influence of genetic polymorphisms PPAR γ ₂ on the severity of metabolic and hemodynamic disorders in patients with essential hypertension and type 2 diabetes. It has been found that patients with essential hypertension (with and without type 2 diabetes) with genotype Pro/Rro PPAR γ ₂ were more pronounced hemodynamic and metabolic disorders than patients with genotype Pro12Ala/Ala12Ala. Pro12Ala/Ala12Ala PPAR γ ₂ genotype can be regarded as a protective polymorphism. The presence of type 2 diabetes in patients with essential hypertension accompanied by a more significant hemodynamic disorders, which manifested a significant increase in the thickness of the intima-media, higher values of pulse wave velocity in the carotid arteries and abdominal aorta and the low level of endothelium-dependent vasodilation. The genetic polymorphism of PPAR γ ₂ in patients with essential hypertension and type 2 diabetes increasingly influenced the severity of hemodynamic and metabolic disorders than those without diabetes 2m.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes, PPAR γ ₂ polymorphism, metabolic and hemodynamic disorders.

Сведения об авторе

Шалимова Анна Сергеевна – кафедра терапии и нефрологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (067) 934-69-75, (066) 703-03-79. E-mail: annashalimova@yandex.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Біловол О.М. Коморбідність гіпертонічної хвороби і цукрового діабету 2 типу – актуальна проблема сучасної медицини / О.М. Біловол, А.С. Шалімова, М.М. Кочува // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 1. – С. 11–17.
- Братусь В.В. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты / В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 416 с.
- Вплив поліморфізму гена PPAR γ на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Ярмиш [та ін.] // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 2. – С. 12–17.
- Клименко Н.М. Влияние Pro12Ala однонуклеотидного полиморфизма гена PPAR γ 2 на уровень адипоцитокінов, клинические и фенотипические проявления у пациентов с метаболическим синдромом / Н.М. Клименко // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С. 25–33.
- Майоров А.Ю. Инсулинорезистент-

- ность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 35–43.
- Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа – что изменилось, в чем значение для клинической практики? / Б.Н. Маньковский // Диабет. Ожирение. Метаболический синдром. – 2012. – № 1. – С. 31–36.
- Наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».
- Расин М.С. Роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом, в патологии печени / М.С. Расин // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 3 (71) / – С. 122–127.
- Colca J.R. Insulin sensitizers in 2013: new insights for the development of novel therapeutic agents to treat metabolic diseases / J.R. Colca, S.P. Tanis, W.G. McDonald, R.F. Kletzien // Expert Opin Investig Drugs. – 2014. – Jan. – Vol. 23 (1). – P. 1–7.
- Florez J.C. Effect of the type 2 diabetes associated PPRG P12A polymor-

- phism on progression to diabetes and response to troglitazone / J.C. Florez, K.A. Jablonski, M.W. Sun // J. Clin. Endocr. – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 1502–1509.
- Genetic variation in the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene is associated with histologically advanced NAFLD / S. Gawrieh, S. Gawrieh, C. Marion [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2012. – Vol. 57, № 4. – P. 952–957.
- Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli [et al.] // J. Nephrol. – 2011. – Vol. 24. – P. 23–34.
- Insulin resistance and metabolic derangements in obese mice are ameliorated by a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ -sparing thiazolidinedion / Z. Chen, P.A. Vigueira, K.T. Chambers [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287 (28). – P. 23537–23548.
- Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona, A. Aljada,

- A. Chaudhuri [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1448–1454.
- Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARGgamma2) gene is associated with greater insulin sensitivity and decreased risk of type 2 diabetes in an Iranian population / Reza Meshkani, Mohammad Taghikhani, Bagher Larijani [et al.] // Clin. Chem. Lab Med. – 2007. – Vol. 45 (4). – P. 477–482.
- Ohshima K. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in vascular inflammation / K. Ohshima, M. Masaki, H. Masatsugu // J. Int. Vasc. Med. – 2012. – Internetresource.
- Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // Nippon Rinso. – 2009. – Vol. 67 (4). – P. 771–776.
- Weimin He. PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism and human health / He. Weimin // PPAR Res. – 2009. – Vol. 2009. – P. 849–858.
- Zhang F. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ cross-regulation of signaling events implicated in liver fibrogenesis / F. Zhang, Y. Lu, S. Zheng // Cell. Signal. – 2012. – Vol. 24, № 3. – P. 596–605.

Статья поступила в редакцию 25.12.2014