

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КАРДІАЛЬНОЮ АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ ТА ЕКСПРЕСІЄЮ ГЕНА МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ (BDNF) У ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ\*

Степура О. А.<sup>1</sup>, Древицька Т. І.<sup>2</sup>, Тодуров І. М.<sup>1</sup>, Жердьова Н. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна  
[olena.stepura@ukr.net](mailto:olena.stepura@ukr.net)

По даним Міжнародної федерації по вивченню цукрового діабету (IDF) розповсюдженість недиагностованого цукрового діабету (ЦД) у світі сягає 44,7%, тобто більше ніж 239,7 млн. хворим на ЦД вчасно не встановлюється діагноз і не проводиться лікування, що призводить до збільшення ускладнень хвороби [1]. Наведені цифри показують, що майже кожна друга людина живе з діабетом, не знаючи про це захворювання, і ця тенденція зростає з кожним роком у порівнянні з даними попередніх років [1, 2].

Діабетична нейропатія (ДН) є одним з найчастіших ускладнень у хворих на ЦД, згідно даних IDF 2019 р. розповсюдженість даного ускладнення становить від 16 до 87%, з них больова форма нейропатії зустрічається у 26% дорослих пацієнтів з ЦД [2, 3]. Діабетична периферична полінейропатія (ДПН) є ускладненням ураження перифе-

ричної нервової системи, при якому пошкоджуються сенсорні аксони, автономні аксони і пізніше, меншою мірою, рухові аксони [4–6]. В патогенезі виникнення ДН відіграють роль декілька теорій: метаболічна, судинна, спадкова, дизимунна [7, 8]. Хронічна гіперглікемія лежить у основі метаболічної теорії, яка включає у процес альтернативні шляхи обміну глюкози (поліоловий та гексозаміновий), що спричиняє оксидантний і нітрозативний стрес, який призводить до ендотеліальної дисфункції, гіперпродукції цитокінів та дефіциту нейрональних чинників росту [4, 6, 9, 10].

Кардіальна автономна нейропатія (КАН) — мікрovasкулярне ускладнення, яке характеризується ушкодженням волокон автономної нервової системи серця і судин у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 1 та 2 типів, а також у пацієнтів з метаболічним синдромом, предіабетом [11, 12].

\* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукової тематики.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 06.02.2024.

Згідно даних медичної літератури, КАН спостерігається у 20 % пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу і цей показник зростає з віком пацієнтів до 75 % [12, 13], а у пацієнтів з ЦД 1 типу від 2 % до 90 % [11, 14], в залежності від обраних критеріїв діагностики. У пацієнтів з предіабетом дане ускладнення має місце у до 57 % пацієнтів [15, 16]. КАН, як ускладнення ЦД, зазвичай діагностується пізно, оскільки на ранніх субклінічних стадіях може проявлятися лише зниженням варіативності ритму серця (ВРС) [17], а клінічні форми даного ускладнення є різноманітними і можуть маскуватися за різними нозологіями. На ранніх стадіях при ушкодженні блукаючого нерву у пацієнтів з КАН може з'являтися тахікардія у стані спокою, а також зміни добового регулювання артеріального тиску з превалюванням активності симпатичного вегетативного відділу в нічний час, зумовлюючи зміни артеріального тиску (АТ) по типу «найт-піккерів» і «нондіпперів» у пацієнтів з ЦД та предіабетом [10, 11, 17]. З часом зазнає ушкодження і денервується симпатичний відділ автономної нервової системи, що проявляється більш тяжкими ускладненнями — ортостатичною гіпотензією, наявністю «безболіових» форм інфаркту міокарду та фатальними аритміями [10, 11, 18].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконана на базі відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» та відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця.

Критеріями включення до дослідження були наявність вперше виявленого ЦД 2 типу, вік старше 40 років, підписана інформована згода пацієнта.

Критерії виключення — наявність встановленого штучного водія ритму, миготлива аритмія, часта екстрасистоля, наявність тяжкої ретинопатії при проведенні тесту Вальсальви, наявність ЦД 1 типу, наявність гострого порушення мозкового кровообігу та нейродегенеративних захворювань голов-

мозковий нейротрофічний фактор росту (МНФР) є білком, що кодується геном *BDNF*, з класу нейротрофінів, які сприяють росту, диференціації, розвитку, виживанню та відновленню нейронів і синапсів [19]. Експресію МНФР було виявлено у гіпокампі, корі та базально-передньому мозку, а також в сітківці ока, нирках, скелетних м'язах, передміхуровій залозі [19, 20]. МНФР є маркером нейродегенерації та нейропластичності, зниження експресії гену *BDNF* спостерігається при таких захворюваннях, як хвороба Паркінсона, Альцгеймера, шизофренія, епілепсія, порушення мозкового кровообігу [21].

У пацієнтів з ЦД 2 типу відмічається вищий ризик розвитку зниження когнітивної функції, хвороби Альцгеймера, аніж у осіб без наявності вуглеводних порушень [6, 21]. Взаємозв'язок між зниженням когнітивних функцій, наявністю периферичної нейропатії та зниженням експресії гену *BDNF* було виявлено у пацієнтів навіть з вперше виявленим діабетом, у порівнянні з особами контрольної групи [22].

**Метою** нашого дослідження було визначення частоти виявлення кардіальної автономної нейропатії, взаємозв'язку між наявністю даного ускладнення та рівнем експресії гену *BDNF* у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

ного мозку, травматичні пошкодження головного мозку, прийом будь яких цукрознижуючих препаратів. Обстеження проходило відповідно до норм Гельсінської декларації прав людини та законодавства України.

У ході дослідження було обстежено 52 пацієнта з вперше виявленим ЦД 2 типу. Всім пацієнтам було проведено кардіоваскулярні автономні тести по D. Ewing, визначення наявності діабетичної дистальної симетричної полінейропатії (ДДСП) за шкалою Торонто.

Для дослідження КАН використовували «золотий» стандарт — батарею п'яти кардіовагальних тестів (КВТ) по D. Ewing під час короткотривалого запису електрокардіограми за допомогою електрокардіографічного обладнання компанії Нейрософт,

програмного забезпечення «Полі-Спектр. NET» із підключенням модуля «Полі-Спектр-Ритм.NET», що відповідає рекомендаціям стандарту «Варіативність ритму серця. Стандарт вимірювання, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання», прийнятого Європейською спілкою кардіологів і Північноамериканською спілкою електростимуляції й електрофізіології 1996 року [23]. КАН встановлювалася згідно з Торонтськими критеріями по вивченню діабетичної нейропатії при наявності 2 та більше патологічних проб [12].

Виділення загальної РНК проводили з використанням набору «TRIzol™ Reagent» (ThermoFisher Scientific, США). Концентрацію РНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Для виконання реакції зворотної транскрипції загальної РНК використовували TaqMan® Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США).

Полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у реальному часі проводили за допомо-

гою ампліфікатору 7500 Real Time PCR Systems (Applied Biosystems, США) та реагентів Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США). За допомогою праймерів TaqMan® Assays визначали кількість мРНК гену, рівень експресії досліджували відносно рівня експресії β-актину, відносні рівні вираховували кількісно за допомогою методу дельта-Сt. Для ПЛР-реакції використовували наступні температурні режими: для активації ДНК-полімерази AmpliTag Gold 50°C протягом 2 хв, для первинної денатурації 95°C 10 хв, для денатурації 60°C 15 хв. 60 секунд аннелінг праймерів та елонгація, етапи повторювалися 40 циклів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 25 для Windows. Дані вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для встановлення взаємозв'язку використовували аналіз лінійної регресії, дані наведено як нестандартизований показник (В) і 95% довірчий інтервал для В (95% ДІ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні брали участь 52 хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу, з них 36 жінок і 16 чоловіків. Середній вік хво-

рих становив  $60,9 \pm 1,55$  років, індекс маси тіла (ІМТ) —  $32,98 \pm 0,73$  кг/м<sup>2</sup>, рівень систолічного артеріального тиску —

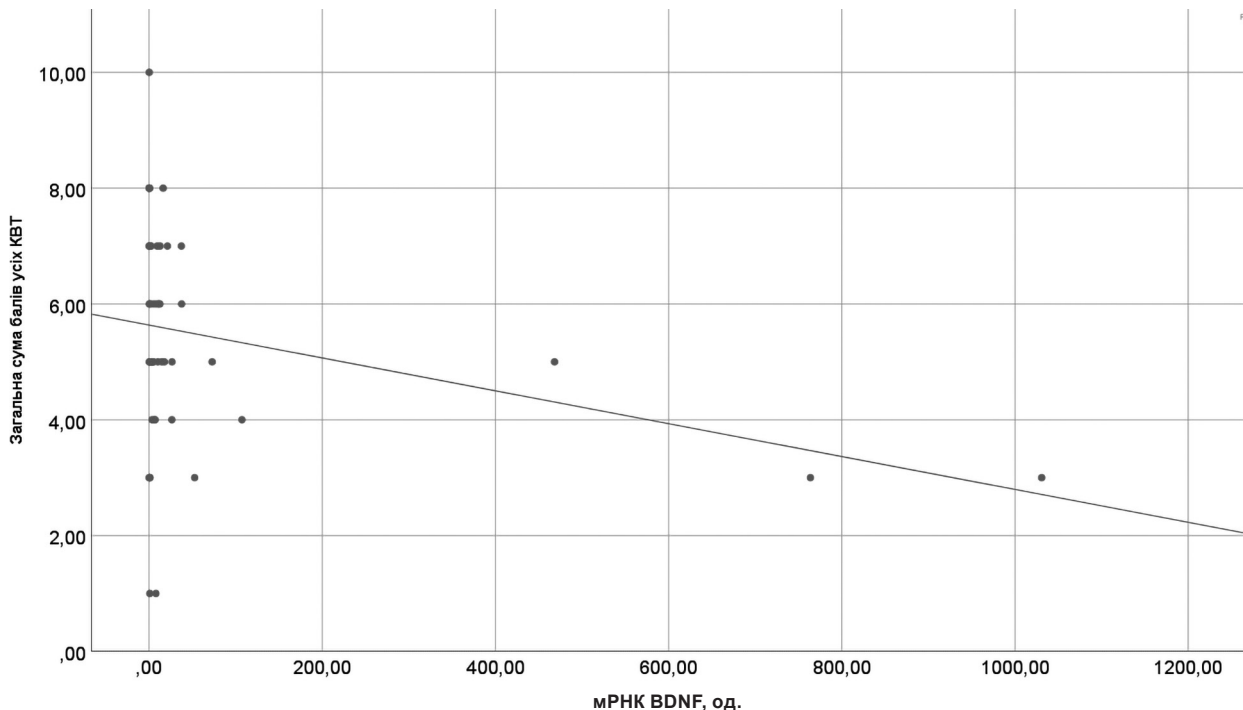


Рис. 1. Взаємозалежність між загальною сумою балів усіх КВТ та рівнем експресії гену BDNF у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

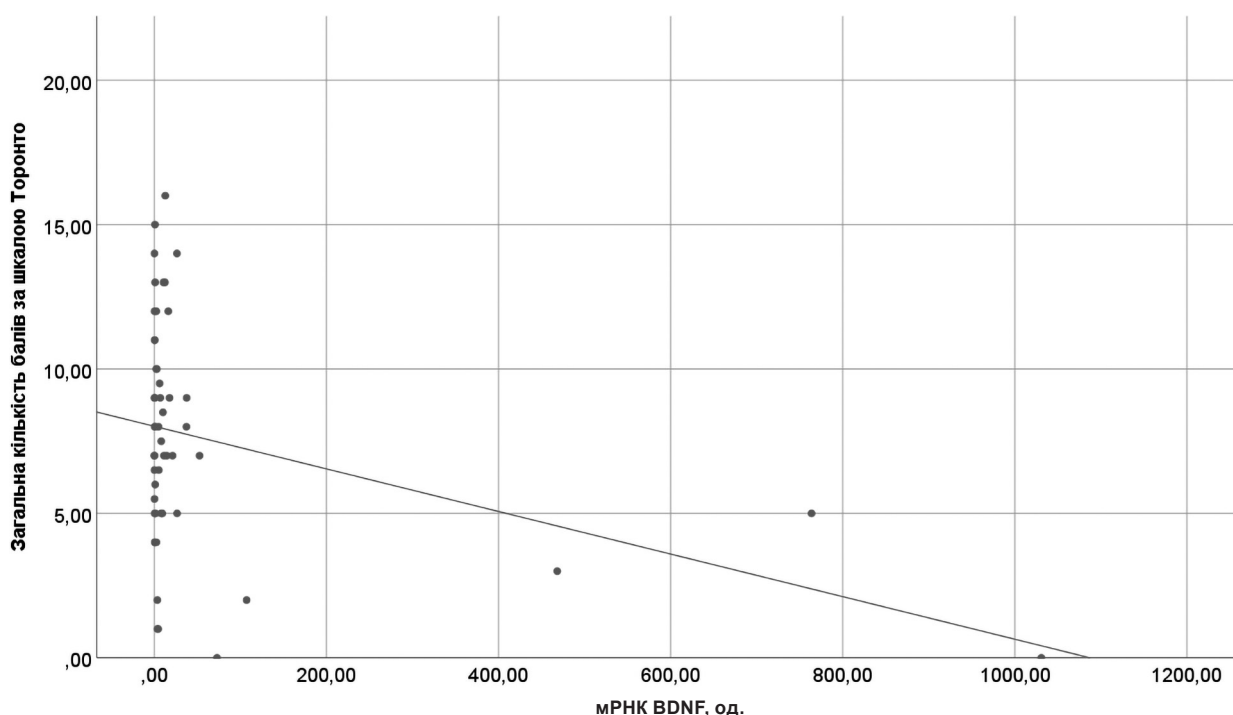


Рис. 2. Зв'язок між шкалою Торонто та рівнем експресії гену *BDNF* у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

148,27 ± 3,3 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску — 90,08 ± 2,14 мм рт. ст., рівень глюкози натще — 8,72 ± 0,36 ммоль/л, HbA1c — 7,77 ± 0,18%, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) — 78,98 ± 2,19 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (дані представлені як середнє значення ± похибка середнього).

КАН з 2 патологічними тестами було виявлено у 26 пацієнтів (50%), а 3 патологічні тести у 18 пацієнтів (34,6%) з вперше виявленим ЦД 2 типу. Серед них при проведенні оцінки ДДСП нижніх кінцівок за шкалою Торонто у 17 пацієнтів (32,7%) не було діагностовано ускладнення, у 15 пацієнтів (28,8%) було встановлено легку ДДСП, у 10 пацієнтів (19,2%) — середнього ступеня та у 10 пацієнтів (19,2%) виявлено тяжку ДДСП.

За результатами лінійного регресійного аналізу виявлено зворотний кореляційний зв'язок між загальною кількістю балів усіх КВТ і рівнем експресії гену *BDNF* — В (95% ДІ) –28,5 (–55,79 / –1,21),  $p = 0,01$  (рис. 1).

Не знайдено статистично значущого зв'язку між наявністю ДПН та КАН — В (95% ДІ) 0,27 (–0,33/0,87),  $p = 0,37$ , однак виявлено зворотний взаємозв'язок між рівнем мРНК *BDNF* та загальною кількістю балів

за шкалою Торонто у хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу — В (95% ДІ) –0,007 (–0,013 / –0,002),  $p = 0,011$  (рис. 2).

Зниження рівня експресії *BDNF* і його однонуклеотидний поліморфізм *Val66Met*, пов'язаний з діабетичною нейропатією та наявністю депресії у пацієнтів з ЦД 2 типу, було показано ізраїльськими вченими. На відміну від нашого дослідження, де ми використовували шкалу Торонто, в цьому дослідженні були використані інші шкали оцінки ДН, такі як Total Neuropathy Score (TNS) та DN4 [19].

Відомо про вплив поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази *MTHFR* у пацієнтів з ЦД 2 типу: особи з алелем 677С були більш схильні до розвитку ДПН, ніж пацієнти з наявністю алелю Т, який захищав від цього ускладнення [24], а поліморфізми *MTHFR C > T-677* та *BDNF G > A196* виявлено як генетичні маркери розвитку ДПН [25].

У роботі китайських дослідників встановлено, що у пацієнтів з ЦД 2 типу без ДН спостерігалось статистично значуще зниження рівнів *BDNF* у плазмі крові у порівнянні з групою пацієнтів з ЦД та ДН. Визначення ДН базувалося на опитуванні

пацієнтів, визначенні рефлексів та сили м'язів, а також проведенні електроміографії [26].

Доведено, що 3-місячний прийом метформіну (у формі Діаформіну SR) у пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу вірогідно покращував експресію гену *BDNF*, за рахунок чого поліпшувалися когнітивні функції у даних пацієнтів [22].

Досі є суперечливими наукові дані відносно того, чи єдиним є патогенез ушкодження периферичної та автономної нервової системи у пацієнтів з ЦД. При аналізі даних PubMed не було знайдено відомостей про вивчення зв'язку експресії гену *BDNF* та КАН у пацієнтів з діабетом.

У медичній літературі відносно діабетичної автономної нейропатії вже показана роль впливу гену *BDNF* у розвитку діабетичної еректильної дисфункції у чоловіків, яка є різновидом автономної дисфункції сечостатевої системи. Так, у одному з досліджень підтверджено, що *BDNF* може поліпшити діабетичну еректильну дисфункцію шляхом сприяння регенерації кавернозного нерву, що відновлює функцію ендотеліальних клітин і посилення міграції клітин гладеньких м'язів судин [27].

У дослідженні пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу встановили значне покращення когнітивних здібностей, зни-

ження проявів діабетичної нейропатії та збільшення рівня *BDNF* з  $12,04 \pm 5,68$  Од. до  $187,39 \pm 102,46$  Од. при лікуванні цукрознижувальним препаратом метформіном (у формі Діаформіну SR), який лишається препаратом першої ланки у лікуванні ЦД 2 типу. Даний позитивний ефект на зниження проявів ДПН та нормалізацію когнітивного стану пацієнтів може реалізуватися шляхом підвищення модулятора регенерації аксонів, а саме *BDNF*, який приймає участь у синаптичній пластичності, довгостроковому потенціюванні навчання та пам'яті [22].

Таким чином, наше дослідження виявило зворотний взаємозв'язок між рівнем експресії гену *BDNF* та загальною сумою балів при оцінці п'яти кардіовагальних тестів по D. Ewing, що свідчить про ймовірну роль впливу гену *BDNF* на розвиток та прогресування не тільки периферичної та центральної нейропатії, а й кардіальної автономної нейропатії у пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу. Виходячи з літературних даних та даних нашого дослідження можна припустити, що раннє призначення метформіну здатне зменшити ризик розвитку та прояви кардіальної нейропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу за рахунок впливу на рівень експресії гену *BDNF*.

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу 2 патологічні кардіовагальні проби було зареєстровано у 50% пацієнтів, 3 патологічні проби — у 34,6%. Отже, наявність кардіальної автономної нейропатії виявили у 84,6% обстежених, з яких у 67,2% пацієнтів виявили діабетичну полінейропатію.
2. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем експресії гену *BDNF* та загальною сумою балів при оцінці п'яти кардіовагальних тестів по D. Ewing, як «золотого стандарту» виявлення кардіальної автономної нейропатії та діабетичної полінейропатії.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 9th ed. 2021, available at: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021).
2. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 8th ed. 2019, available at: <https://diabetesatlas.org/key-messages.html>.
3. Selvarajah D, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(12): 938-948. [http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30081-6](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30081-6).
4. Feldman E, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1): 42. <http://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.
5. Pafili K, Papanas N, Ziegler D. *Angiology* 2018;69(9): 752-754. <http://doi.org/10.1177/0003319717751759>.
6. Man'kovs'kyj B.N. Diabetychna polinejropatija: vid govoly do kinchykiv pal'civ. 2021, available at: <http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/3758>

7. Motatajana A, Maier S, Baiko Z, et al. *BMC Neurol* 2018; 18(1): 126. <http://doi.org/10.1186/s12883-018-1125-1>.
8. Oros MM, Savyc'ka NO. *Zdorov'ja Ukrainy* 2018;15-16: 436-437.
9. Zakin E, Abrams R, Simpson D. *Semin Neurol* 2019; 39(5): 560-569. <http://doi.org/10.1055/s-0039-1688978>.
10. Sergijenko VO. *Zhurn NAMN Ukrainy* 2015;21(2): 142-157.
11. Agashe S, Petak S. *Methodist Debaquey Cardiovascular J* 2018;14(4): 251-256. <http://doi.org/10.14797/mcdej-14-4-251>.
12. Pop-Busui R, Boulton A, Feldman E, et al. *Diabetes Care* 2017;40(1): 136-154. <http://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
13. Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, et al. *Diabetes Care* 2018;41(12): 2586-2594. <http://doi.org/10.2337/dc18-1411>.
14. Stepura OA, Shekera OG, Man'kovs'kyj BM. *Probl Endokryn Patologii'* 2019;2: 60-65. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.09>.
15. Dimova R, Tankova T, Groseva D, et al. *J Diabetes Compl* 2017;31(3): 537-543. <http://doi.org/10.1016/j.jdia-comp.2016.11.002>.
16. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al. *Diabetologia* 2015; 58: 1118-1128. <http://doi.org/10.1007/s00125-015-3534-7>.
17. Bax G, Bellavere F. *Acta Diabetol* 2019;56(5): 603. <http://doi.org/10.1007/s00592-018-01281-7>.
18. Breder IS, Sposito AC. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65(1): 56-60. <http://doi.org/10.1590/1806-9282.65.1.56>.
19. Azoulay D, Abed S, Sfadi A, et al. *Acta Diabetol* 2020; 57(7): 891-898. <http://doi.org/10.1007/s00592-020-01508-6>.
20. Fudalei E, et al. *Ophthalmic Res* 2021;64(3): 345-355. <http://doi.org/10.1159/000514441>.
21. Mankovsky B, Zherdova N, Dalhuisen I, et al. *Diabetic Med* 2018;35(12): 1663-1670. <http://doi.org/10.1111/dme.13800>.
22. Zherdova NM, Stepura OA, Drevyc'ka TI, Kostic'ka IM. *Probl Endokryn Patologii'* 2023;2: 14-21. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.2.02>.
23. *Circulation* 1996;93(5): 1043-1065, available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8598068/>
24. Kakavand Hamidi A, Radfar M, Amoli MM. *Pharmacol Rep* 2018;70: 1-5. <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.04.017>.
25. Yehya A, Altaany Z, Beni-Yonis O. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27(14): 6682-6690. [http://doi.org/10.26355/eurrev\\_202307\\_33138](http://doi.org/10.26355/eurrev_202307_33138).
26. Zhen YF, Liu XY, Li YK, et al. *Psychosom Med* 2019; 81(6): 488-494. <http://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000709>.
27. Hu L, Qi S, Zhang K, Fu Q. *Andrologia* 2018;50(3). <http://doi.org/10.1111/and.12924>.

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КАРДІАЛЬНОЮ АВТОНОМНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ ТА ЕКСПРЕСІЄЮ ГЕНА МОЗКОВОГО НЕЙРОТРОФІЧНОГО ФАКТОРУ (BDNF) У ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Степура О. А.<sup>1</sup>, Древицька Т. І.<sup>2</sup>, Тодуров І. М.<sup>1</sup>, Жердьова Н. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна  
[olena.stepura@ukr.net](mailto:olena.stepura@ukr.net)

Кардіальна автономна нейропатія (КАН) — фактор ризику серцево-судинної захворюваності і смертності у хворих на цукровий діабет (ЦД) та предіабет. Нейротрофічний мозковий фактор (BDNF) регулює нейрогенез.

**Метою** нашого дослідження було визначення частоти виявлення кардіальної автономної нейропатії та взаємозв'язку між наявністю даного ускладнення і рівнем експресії гену *BDNF* у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

**Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 52 хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу (36 жінок і 16 чоловіків). Середній вік хворих становив  $60,9 \pm 1,55$  років, індекс маси тіла —  $32,98 \pm 0,73$  кг/м<sup>2</sup>, рівень систолічного артеріального тиску —  $148,27 \pm 3,3$  мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску —  $90,08 \pm 2,14$  мм рт. ст., рівень глюкози натще —  $8,72 \pm 0,36$  ммоль/л, HbA1c —  $7,77 \pm 0,18\%$ , розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) —  $78,98 \pm 2,19$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (дані представлені як середнє значення  $\pm$  похибка середнього). Всім пацієнтам було проведено п'ять кардіовагальних тестів по D. Ewing з оцінкою варіативності серцевого ритму, дослідження діабетичної периферичної нейропатії (ДПН) за шкалою Торонто, а також визначення рівня експресії *BDNF* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Діагноз КАН встановлювали при 2 і більше патологічних пробах. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми SPSS, версія 25 для Windows.

**Результати.** Під час обстеження пацієнтів з вперше виявленим ЦД 2 типу КАН з 2 патологічними кардіовагальними тестами було виявлено у 50% хворих, 3 патологічні проби у — 34,6%. Легку ДПН за шкалою Торонто було виявлено у 28,8% пацієнтів, середньої тяжкості — у 19,2% та тяжку ДПН — у 19,2%. Нами виявлено зворотний кореляційний зв'язок між загальною сумою балів п'яти

кардіовагальних тестів та рівнем експресії гену *BDNF* В (95% ДІ)  $-28,5 (-55,79 / -1,21)$ ,  $p = 0,01$ . Також виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем експресії гену *BDNF* та загальною оцінкою ДПП за шкалою Торонто В (95% ДІ)  $-0,007 (-0,013 / -0,002)$ ,  $p = 0,011$ .

**Висновок.** Нами досліджено зворотний взаємозв'язок між рівнем експресії гену *BDNF* та загальною сумою балів при оцінці п'яти кардіовагальних тестів по D. Ewing як «золотого стандарту» виявлення кардіальної автономної нейропатії, що свідчить про ймовірну роль впливу гену *BDNF* на розвиток та прогресування кардіальної автономної нейропатії у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет, нейротрофічний мозковий фактор, кардіальна автономна нейропатія, діабетична периферична полінейропатія, кардіовагальні тести.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) GENE EXPRESSION IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O. A. Stepura<sup>1</sup>, T. I. Drevytska<sup>2</sup>, I. M. Todurov<sup>1</sup>, N. M. Zherdova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Institution «Center for Innovative Medical Technologies of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup> Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
olena.stepura@ukr.net

Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a serious risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus (DM) and prediabetes. On the other hand, gene brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes synthesis of nerve growth factors. Degeneration of autonomic nerves is a common feature of autonomic neuropathy.

The aim of the study was to determine the frequency of cardiac autonomic neuropathy detection and the relationship between the presence of this complication and the level of *BDNF* gene expression in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

**Materials and methods.** We examined 52 patients with newly diagnosed type 2 DM, 16 males and 36 females (aged  $60.9 \pm 1.55$  years, BMI —  $32.98 \pm 0.73$  kg/m<sup>2</sup>, systolic blood pressure —  $148.27 \pm 3.3$  mmHg, diastolic blood pressure —  $90.08 \pm 2.14$  mmHg, HbA1c —  $7.77 \pm 0.18\%$ , fasting glucose —  $8.72 \pm 0.36$  mmol/L, GFR —  $78.98 \pm 2.19$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (data are presented everywhere as mean  $\pm$  SEM). All patients were performed five cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs) by Ewing with assessment of heart rate variability, diagnostic diabetic polyneuropathy by Toronto scale and real-time PCR analysis for quantitative evaluation of *BDNF* gene. The diagnosis of CAN was confirmed in patients with 2 positive tests. The statistical analysis was performed using SPSS statistical package version 23.0 for Windows.

**Results.** CAN with 2 pathological tests was diagnosed in 50% patients, 3 pathological tests — 34.6%. Mild diabetic polyneuropathy was detected in 28.8% patients, moderate — 19.2%, severe — 19.2%. We found negative correlation between levels of *BDNF* gene expression and the total score of CARTs, B (95% CI)  $-28.5 (-55.79 / -1.21)$ ,  $p = 0.01$ , and negative correlation between levels of *BDNF* gene expression and the total score of Toronto scale, B (95% CI)  $-0.007 (-0.013 / -0.002)$ ,  $p = 0.011$ .

**Conclusion.** We investigated the relationship between the level of *BDNF* gene expression and the total score of the five cardiovascular autonomic reflex tests by D. Ewing as the «gold standard» for the detection of cardiac autonomic neuropathy, which indicates the probable role of the influence of the *BDNF* gene on the development and progression of cardiac autonomic neuropathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

Key words: diabetes mellitus, brain-derived neurotrophic factor, cardiac autonomic neuropathy, diabetic polyneuropathy, cardiac autonomic reflex tests