

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ PPAR γ ^{2*}

Шалімова А. С.

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
annashalimova@yandex.ru*

Проблема коморбідності є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Наявність у пацієнтів артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу — найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб — пов'язане з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними катастрофами [1]. Дослідження останніх років показали, що патогенетичні механізми, які обумовлюють розвиток гіпертонічної хвороби (ГХ) і ЦД 2 типу, багато в чому перекликаються і призводять до прогресування захворювань. Одними з факторів, що визначають частоту розвитку серцево-судинних ускладнень при ЦД 2 типу є гіперінсулінемія та інсулінорезистентність (ІР) [2].

Найбільш значущими серед предикторів АГ і ЦД 2 типу, що визначають розвиток, перебіг і прогноз захворювань, є саме спадкові фактори ризику. Встановлено, що нормальна чутливість тканин до інсуліну багато в чому залежить від функціональної активності пероксисомальних проліфератор-активуючих рецепторів — peroxisome proliferator-

activated receptors (PPAR α , β/δ чи γ) — транскрипційних факторів з родини ядерних гормональних рецепторів, що управляють активністю багатьох генів і є центральними регуляторами ліпідного та вуглеводного обміну, розвитку і диференціації жирової тканини, модуляторами експресії генів у багатьох тканинах — адипоцитах, епітеліальних клітинах, гладеньких м'язах, ендотелії судин [3]. 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. Експресуючись в усіх тканинах, PPAR β/δ відіграють важливу роль у окисненні ЖК в адипоцитах і скелетних м'язах. PPAR γ експресуються у жировій тканині, тонкому кишечнику і макрофагах, меншою мірою — в скелетних м'язах, серці, печінці та інших тканинах [4]. Основне місце дії PPAR γ — жирова тканина і макрофаги.

*Дана робота є фрагментом НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (державний реєстраційний №0111U003579).

Установою, що фінансує роботу, є МОЗ України. Частково дослідження виконано за власні кошти автора статті.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи. Стаття надійшла в редакцію 13.10.2014 р.

PPAR γ контролюють адипогенез і кругообіг ЖК. При надмірному харчуванні PPAR γ стимулюють утворення нових адипоцитів, направляючи надлишок ЖК у підшкірну жирову тканину, знижуючи вміст нативних і окислених ЖК у м'язах і зменшуючи ліпо-токсичність, 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 [5].

Нині тривають фармакогенетичні дослідження, спрямовані на виявлення генетичних чинників, що впливають на ефективність медикаментозної терапії, а також на розвиток побічних ефектів у пацієнтів з АГ та ІР. Зокрема, досліджують ефективність застосування агоністів PPAR різного типу (фібрів, глітазонів та глітазарів) залежно від поліморфізму генів PPAR. У роботах А.Ю. Майорова [2], He. Weimin [5] встановлено, що поліморфізм Pro12Ala PPAR γ_2 є показником зниження ризику розвитку ЦД 2 типу, гіперінсулінемії, ІР, атеросклерозу.

Враховуючи вплив PPAR γ на функціонування жирової тканини та рівень ІР, до схем медикаментозної терапії пацієнтів з коморбідною патологією — АГ та ЦД 2 типу, доцільно включати препарати, які є агоністами PPAR γ [6].

У дослідженнях останніх років встановлено, що усі представники сартанів, блокуючи ефекти ангіотензину II (АТ-II), позитивно впливають на параметри ІР, що є дуже важливим для пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу [7, 8]. За даними J. R. Colca [9], Z. Chen [10], з цього класу антигіпертензивних засобів найбільшу спорідненість до рецепторів PPAR γ має телмісартан (селективний агоніст PPAR γ — 30 % активності глітазонів). Телмісартан, збільшуючи експресію PPAR γ -залежних генів у преадипоцитарних фібробластах, індукує диференційован-

ня преадипоцитів, знижує величину гіперглікемії, гіперінсулінемії, покращує параметри гіпертриацилгліцеролемії. Даний препарат має ряд переваг перед класичними агоністами PPAR γ — глітазонами — не сприяє затримці рідини, не провокує периферичні набряки та не сприяє прогресуванню серцевої недостатності (СН) [9, 10].

В останні роки активно вивчаються інші групи препаратів, які можуть чинити вплив на PPAR. Одним з таких препаратів є α -ліпоева кислота (α -ЛК) — натуральна дитіолова сполука, що відіграє важливу роль у біоенергетичних реакціях у мітохондріях [11–13]. α -ЛК пригнічує ядерний фактор каппа-В і активує аденозинмонофосфат-залежну кіназу у скелетних м'язах — найважливішого регулятора в системі метаболізму клітинної енергії, що підсилює ступінь засвоєння глюкози і окислення ЖК [14–16]. У роботі А. Harrihar та співавт. [19] показано, що α -ЛК є подвійним агоністом рецепторів PPAR α і PPAR γ , та здатна активувати гени-мішені даних рецепторів. Доведено, що α -ЛК індукує диференціацію і дозрівання преадипоцитів, що є кардинальною властивістю агоністів PPAR γ [17–19].

Таким чином, успіхи у вивченні фізіології та патології PPAR останніх років обумовлюють необхідність подальших досліджень у одному з найперспективніших напрямків впливу на розвиток АГ та ЦД 2 типу. Тому молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму генів, які беруть участь у регуляції вуглеводного метаболізму, безумовно, є актуальними.

Метою даного дослідження стала оцінка впливу генетичного поліморфізму PPAR γ_2 на ступінь ендотеліальної дисфункції та ефективність комплексної терапії з використанням α -ліпоевої кислоти у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти обстежено 169 пацієнтів віком від 45 до 60 років із наявністю ГХ II стадії,

2 ступеня у сполученні з ЦД 2 типу, середньої важкості, субкомпенсованим. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб.

У всіх осіб, залучених до дослідження, стандартними біохімічними методами визначалися концентрації глюкози венозної крові натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), загального холестерину (ХС), тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для вивчення функціонального стану ендотелію всім хворим проводилося визначення ступеня ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з реактивною гіперемією з одночасним вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа (ТІМ) сонних артерій (СА). Швидкість пульсової хвилі (ШПХ) у СА визначалася 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.

Генетичний поліморфізм PPAR γ_2 у пацієнтів встановлювався на підставі даних полімерної ланцюгової реакції з прямим (5'-CAAGCCAGTCCCTTTCTGTG-3') і зворотнім (5'-CAGGAAACAGCTATGACCAGTGAAGGAATCGCTTTCCG-3') праймерами PPAR γ_2 . Продукти ампліфікації були інкубовані з рестриктазою Bst FN1 у буфері; продукти розщеплення поділяли за допомогою електрофорезу у 3%-му агароз-

ному гелі. Було ідентифіковано три генотипи PPAR γ_2 за поліморфізмом Pro12Ala (Pro/Pro, Pro/Ala і Ala/Ala).

Для проведення наступного етапу дослідження усі 169 пацієнтів із наявністю ГХ та ЦД 2 типу були поділені на 2 групи:

група 1 (n = 83) — хворі, які отримували базисну терапію (метформін, гліклазид, антагоніст рецепторів АТ-II (телмісартан), тіазидоподібний діуретик (індапамід), ацетилсаліцилову кислоту та аторвастатин);

група 2 (n = 86) — пацієнти, які додатково до базисної терапії отримували препарат α -ЛК у таблетках у дозі 600 мг/добу.

Термін терапії склав 6 місяців. Після її закінчення хворі обох груп були обстежені в обсязі, аналогічному до першого етапу дослідження.

Отримані дані були статистично проаналізовані. Розраховувалися значення середнього арифметичного (M), помилки середнього арифметичного (m). Дані представлені у вигляді (M \pm m). Результати генетичного аналізу оцінювалися з використанням критерію χ^2 і визначенням достовірності методом Фішера. При аналізі значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використовували t-критерій Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження показали, що у пацієнтів із коморбідною патологією — ГХ і ЦД 2 типу — мав місце наступний розподіл генотипів PPAR γ_2 (табл. 1): у пацієнтів групи 1 і групи 2 частота генотипу Pro/Pro становила 73,5 і 74,4 %, відповідно; частота генотипу Pro/Ala — 24,1 і 24,4 % відповідно (p > 0,05). Гомозиготний генотип Ala/Ala мав місце лише у 2,4 % пацієнтів групи 1 і 1,2 % пацієнтів групи 2. При цьому у контрольній групі пацієнтів переважав генотип Pro/Pro (80,0 % випадків), генотип Pro/Ala зустрічався у 20,0 %, а генотип Ala/Ala не було встановлено у жодного пацієнта. Аналогічний генотипний спектр, за даними інших дослідників [4, 5], притаманний саме для європейської популяції.

Враховуючи незначний відсоток пацієнтів, у яких був встановлений гомозиготний генотип Ala/Ala, на подальшому етапі дослідження пацієнтів-носіїв генетичних алелей Ala/Ala і Pro/Ala було об'єднано в одну групу — з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala.

Аналіз показників вуглеводного і ліпідного профілів показав, що обидві групи пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2 типу незалежно від генотипів PPAR γ_2 за усіма показниками статистично значуще (p < 0,01) відрізнялися від групи контролю (табл. 2). Було встановлено, що пацієнти груп 1 і 2 з генотипом Pro/Pro мали статистично значуще (p < 0,05) вищі рівні ХС і ХС ЛПНЩ, ніж відповідні групи пацієнтів із генотипом Pro12Ala/Ala12Ala.

Оцінка структурно-функціонального

Спектр генотипів PPAR γ_2 у обстежених пацієнтів

Показник	Група 1 (n = 83)		Група 2 (n = 86)		Контроль (n = 20)	
	n	%	n	%	n	%
Pro/Pro	61	73,5	64	74,4	16	80,0
Pro/Ala	20	24,1	21	24,4	4	20,0
Ala/Ala	2	2,4	1	1,2	—	—

Примітка. n — кількість обстежених.

Показники вуглеводного і ліпідного профілів обстежених пацієнтів
у залежності від генотипів PPAR γ_2

Показник	Група 1	Група 2	Контроль
Pro12Pro			
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,1 ± 0,23	7,0 ± 0,22	4,9 ± 0,11*
HbA _{1c} , %	7,4 ± 0,22	7,3 ± 0,21	4,5 ± 0,32*
Загальний холестерин, ммоль/л	6,5 ± 0,14	6,4 ± 0,13	5,1 ± 0,21*
Тригліцериди, ммоль/л	2,52 ± 0,01	2,54 ± 0,01	1,29 ± 0,008*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,16 ± 0,21	5,18 ± 0,22	3,3 ± 0,07*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,94 ± 0,01	0,92 ± 0,01	1,37 ± 0,02*
Pro12Ala/Ala12Ala			
Глюкоза крові натще, ммоль/л	6,8 ± 0,21	6,7 ± 0,20	4,7 ± 0,11**
HbA _{1c} , %	7,1 ± 0,21	7,2 ± 0,22	4,4 ± 0,31**
Загальний холестерин, ммоль/л	5,9 ± 0,12†	5,8 ± 0,11‡	4,9 ± 0,21**
Тригліцериди, ммоль/л	2,34 ± 0,01	2,32 ± 0,01	1,21 ± 0,007**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,94 ± 0,19†	4,91 ± 0,18‡	3,1 ± 0,07**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,12 ± 0,01	1,13 ± 0,01	1,39 ± 0,02**

Примітка. * — статистично значущі відмінності між усіма групами з генотипом Pro12Pro і контролем ($p < 0,01$); ** — статистично значущі відмінності між усіма групами з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala і контролем ($p < 0,01$); † — статистично значущі відмінності між групою 1 з генотипом Pro12Pro і групою 1 з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala ($p < 0,05$); ‡ — статистично значущі відмінності між групою 2 з генотипом Pro12Pro і групою 2 з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala ($p < 0,05$); ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїдів високої щільності, HbA_{1c} — глікозильований гемоглобін.

стану магістральних судин пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2 типу показала, що зміни судинної стінки проявлялися збільшенням ТІМ і ШПХ у СА і ЧА, зниженням ступеня ЕЗВД, що статистично значуще ($p < 0,01$)

відрізняло обидві групи від групи контролю (табл. 3). У пацієнтів із генотипом Pro/Pro були вищими ТІМ ($p < 0,05$) і нижчими — ступені ЕЗВД ($p < 0,05$), ніж у осіб з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala.

Структурно-функціональний стан магістральних судин обстежених пацієнтів у залежності від генотипів PPAR γ_2

Показник	Група 1	Група 2	Контроль
Pro12Pro			
ТІМ, мм	0,92 ± 0,007	0,91 ± 0,006	0,66 ± 0,005*
ШПХ СА, м/с	8,57 ± 0,75	8,55 ± 0,73	6,08 ± 0,57*
ШПХ ЧА, м/с	8,19 ± 0,65	8,17 ± 0,64	6,41 ± 0,49*
ЕЗВД, %	6,12 ± 0,42	6,14 ± 0,43	13,03 ± 0,96*
Pro12Ala/Ala12Ala			
ТІМ, мм	0,84 ± 0,005†	0,85 ± 0,005‡	0,64 ± 0,004**
ШПХ СА, м/с	8,49 ± 0,74	8,47 ± 0,73	6,06 ± 0,55**
ШПХ ЧА, м/с	8,11 ± 0,64	8,10 ± 0,63	6,38 ± 0,48**
ЕЗВД, %	6,52 ± 0,45†	6,50 ± 0,44‡	13,24 ± 0,98**

Примітка. * — статистично значущі відмінності між усіма групами з генотипом Pro12Pro і контролем ($p < 0,01$); ** — статистично значущі відмінності між усіма групами і з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala контролем ($p < 0,01$); † — статистично значущі відмінності між групою 1 з генотипом Pro12Pro і групою 1 з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala ($p < 0,05$); ‡ — статистично значущі відмінності між групою 2 з генотипом Pro12Pro і групою 2 з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala ($p < 0,05$); ТІМ — товщина комплексу інтима-медіа, ШПХ — швидкість пульсової хвилі, СА — сонних артерій, ЧА — черевній аорті.

Таким чином, в ході дослідження показано, що пацієнти з генотипом Pro/Pro PPAR γ_2 мали більш суттєві гемодинамічні і метаболічні порушення, ніж пацієнти з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala. Тому наявність генотипу Pro12Ala/Ala12Ala PPAR γ_2 може розцінюватися як протективний поліморфізм.

На наступному етапі дослідження було оцінено характер впливу поліморфізму PPAR γ_2 на ефективність медикаментозної терапії, порівняно ефективність терапії стандартної та з додатковим призначенням α -ЛК (Тіогама[®], Woerwag Pharma GmbH & Co. KG).

Після проведення терапії у пацієнтів обох груп відбулося поліпшення метаболічного гомеостазу за рахунок статистично значущого ($p < 0,05$) зниження рівнів глюкози крові натще, HbA_{1c}, ХС, тригліцеридів і ХС ЛПНЩ та зростання ХС ЛПВЩ (табл. 4). Динаміка зниження рівнів ХС і ХС ЛПНЩ у хворих з обома генотипами PPAR γ_2 , які додатково до стандартної терапії отримували α -ЛК, була статистично значущою ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, які отримували лише стандартне лікування. Слід

відзначити, що статистично вірогідне зниження рівнів HbA_{1c} і тригліцеридів у пацієнтів, яким окрім стандартної терапії додатково призначали α -ЛК, спостерігали лише у пацієнтів з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala (табл. 4).

Оцінка показників структурно-функціонального стану магістральних судин показала, що при обох варіантах терапії у пацієнтів мало місце статистично значуще ($p < 0,05$) зниження рівнів ШПХ СА і ШПХ ЧА при зростанні ступеня ЕЗВД (табл. 4). В обох групах була відзначена тенденція до зниження ТІМ, проте ця динаміка не була статистично значущою. Це можна пояснити необхідністю більш тривалого часу для зменшення товщини комплексу інтима-медіа. При цьому позитивна динаміка зазначених показників була статистично значущою більш вираженою у пацієнтів, які додатково до стандартної терапії отримували α -ЛК ($p < 0,05$).

Порівняння динаміки зростання ступеня ЕЗВД в залежності від поліморфізму PPAR γ_2 показала, що при обох варіантах терапії збільшення ЕЗВД було більш значимим за умови на-

Динаміка показників, що вивчаються, під впливом лікування у осіб дослідних груп

Показник	Група 1 (n = 83)			
	Pro12Pro		Pro12Ala/Ala12Ala	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,1 ± 0,23	6,3 ± 0,12*	6,8 ± 0,21	6,0 ± 0,11**
HbA _{1c} , %	7,4 ± 0,22	6,9 ± 0,21*	7,1 ± 0,21	6,7 ± 0,19**
Загальний холестерин, ммоль/л	6,5 ± 0,14	6,28 ± 0,13*	5,9 ± 0,12	5,71 ± 0,11**
Тригліцериди, ммоль/л	2,52 ± 0,01	2,14 ± 0,01*	2,34 ± 0,01	1,95 ± 0,01**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,16 ± 0,21	4,92 ± 0,18*	4,94 ± 0,19	4,71 ± 0,16**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,94 ± 0,01	1,06 ± 0,01*	1,12 ± 0,01	1,21 ± 0,01**
ТІМ, мм	0,92 ± 0,007	0,89 ± 0,005	0,84 ± 0,005	0,76 ± 0,005
ШПХ СА, м/с	8,57 ± 0,75	7,92 ± 0,75*	8,49 ± 0,74	7,45 ± 0,71**
ШПХ ЧА, м/с	8,19 ± 0,65	7,51 ± 0,46*	8,11 ± 0,64	7,25 ± 0,54**
ЕЗВД, %	6,12 ± 0,42	8,1 ± 0,55*	6,52 ± 0,45	8,8 ± 0,56** [♡]
Група 2 (n = 86)				
Глюкоза крові натще, ммоль/л	7,0 ± 0,22	6,1 ± 0,12†	6,7 ± 0,20	5,8 ± 0,11‡
HbA _{1c} , %	7,3 ± 0,21	6,7 ± 0,22†	7,2 ± 0,22	6,1 ± 0,20‡ ^{◇◇♡♡}
Загальний холестерин, ммоль/л	6,4 ± 0,13	6,13 ± 0,12† [◇]	5,8 ± 0,11	5,58 ± 0,11‡ ^{◇◇}
Тригліцериди, ммоль/л	2,54 ± 0,01	1,98 ± 0,01†	2,32 ± 0,01	1,57 ± 0,01‡ ^{◇◇♡♡}
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,18 ± 0,22	4,62 ± 0,12† [◇]	4,91 ± 0,18	4,47 ± 0,12‡ ^{◇◇}
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,92 ± 0,01	1,17 ± 0,01†	1,13 ± 0,01	1,26 ± 0,01‡
ТІМ, мм	0,91 ± 0,006	0,86 ± 0,007	0,85 ± 0,005	0,75 ± 0,007
ШПХ СА, м/с	8,55 ± 0,73	7,51 ± 0,53† [◇]	8,47 ± 0,73	7,11 ± 0,52‡ ^{◇◇}
ШПХ ЧА, м/с	8,17 ± 0,64	7,32 ± 0,42† [◇]	8,10 ± 0,63	7,03 ± 0,52‡ ^{◇◇}
ЕЗВД, %	6,14 ± 0,43	8,9 ± 0,52† [◇]	6,50 ± 0,44	9,7 ± 0,55‡ ^{◇◇♡♡}

Примітка. * — статистично значущі відмінності між групами з генотипом Pro12Pro після і до стандартної терапії ($p < 0,05$); ** — статистично значущі відмінності між групами з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala після і до стандартної терапії ($p < 0,05$); † — статистично значущі відмінності між групами з генотипом Pro12Pro після і до терапії з додаванням α -ЛК; ‡ — статистично значущі відмінності між групами з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala після і до терапії з додаванням α -ЛК ($p < 0,05$); ◇ — статистично значущі відмінності між стандартною терапією і стандартною терапією з додаванням α -ЛК при генотипі Pro12Pro ($p < 0,05$); ◇◇ — статистично значущі відмінності між стандартною терапією і стандартною терапією з додаванням α -ЛК при генотипі Pro12Ala/Ala12Ala ($p < 0,05$); ♡ — статистично значущі відмінності динаміки показників обох генотипів після призначення стандартної терапії ($p < 0,05$); ♡♡ — статистично значущі відмінності динаміки показників обох генотипів після призначення стандартної терапії з додаванням α -ЛК ($p < 0,05$).

явності генотипу Pro12Ala/Ala12Ala (табл. 4).

Можна припустити, що більш значуща динаміка метаболічних і гемодинамічних показників при додатковому призначенні α -ЛК

пов'язана як з її антиоксидантною дією, так і з подвійним агонізмом рецепторів PPAR α і PPAR γ [19], що є дуже важливим для пацієнтів з коморбідною патологією — ГХ і ЦД 2 типу.

Таким чином, проведені дослідження показали, що у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2 типу ступінь вираженості гемодинамічних і метаболічних порушень відрізняється в залежності від генетичного поліморфізму PPAR γ 2. Встановлено також, що терапевтичний ефект α -ЛК в умовах ІР відрізняється при протективному і несприятливому поліморфізмах PPAR γ 2.

Враховуючи важливе значення поліморфізму PPAR γ 2 у перебігу, подальших ускладненнях ГХ і ЦД 2 типу, а також ефективності призначеної терапії, слід відзначити перспективність вивчення впливу поліморфізму PPAR γ 2 на інші ланки розвитку ІР, АГ і ЦД 2 типу у пацієнтів з коморбідною патологією.

ВИСНОВКИ

1. Хворі на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет 2 типу з генотипом Pro/Pro PPAR γ 2 мають більш виражені гемодинамічні і метаболічні порушення, ніж пацієнти з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala, що проявлялося статистично значущим підвищенням рівнів загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності, значенням товщини комплексу інтима-медіа і зниженням ступеню ендотелій-залежної вазодилатації.
2. Під впливом проведеної терапії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу при обох генотипах PPAR γ 2 відбувається поліпшення метаболічних і гемодинамічних показників. Більш істотною динамікою показників є у пацієнтів з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala PPAR γ 2.
3. Наявність генотипу Pro12Ala/Ala12Ala PPAR γ 2 можна розцінювати як протективний поліморфізм, який впливає також на ефективність призначеної терапії.
4. Додаткове призначення пацієнтам з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу α -ліпоєвої кислоти сприяє більш виразному впливу на структурно-функціональний стан магістральних судин порівняно з групою хворих, які отримували лише стандартну терапію.
5. Суттєве зниження рівнів глікозильованого гемоглобіну і тригліцеридів у пацієнтів при застосуванні α -ліпоєвої кислоти на тлі базисної терапії реєстрували лише у пацієнтів, які мають генотип Pro12Ala/Ala12Ala.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Belovol AN, Shkolnik VV, Nemtsova VD. *Ukrayinskiy terapevtichniy zhurnal* 2012; 2:32–38.
2. Mayorov AYU. *Saharniy Diabet* 2011; 1:35–43.
3. Babak OYa, Fadeenko GD, Yarmish NV, et al. *Ukrayinskiy terapevtichniy zhurnal* 2010; 2:12–17.
4. Klimenko NM. *Ukrayinskiy terapevtichniy zhurnal* 2010; 4:25–33.
5. Weimin He. *PPAR Res* 2009; 2009:849 — 538.
6. Ohshima K, Mogi M, Horiuchi M. *Int J Vasc Med* 2012; 2012:508416.
7. Mankovskiy BN. *Diabet Ozhirenie Metabolicheskiy sindrom* 2012; 1:31–36.
8. Shimamoto K. *Nippon Rinso* 2009; 67(4):771–776.
9. Colca JR, Tanis SP, McDonald WG. *Kletzien Expert Opin Investig Drugs* 2014; 23(1):1–7. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2013.839659>
10. Chen Z, Vigueira PA, Chambers KT, et al. *J Biol Chem* 2012; 287(28):23537–23548. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M112.363960>
11. Zhuravleva LV, Krivososova EM. *Praktikuyuchiy Ukar* 2012; 1:52–58.
12. Heinisch B, Francesconi M, Mittermayer F, et al. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:148–154. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02236.x>
13. Zhang Y, Han P, Wu N, et al. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:1647–1653. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.166>
14. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, et al. *Saudi Med J* 2011; 32:584–588.
15. Ying Z, Kampfrath T, Sun Q, et al. *Inflamm Res* 2011; 60:219–225. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-010-0256-7>

16. Shalimova AS. *Georgian Medical News* 2014; 4(229):33–40.
17. Golbidi S, Badran M, Laher I. *Diabet Ozhirenie Metabolicheskiy sindrom* 2012; 1:48–58.
18. De Oliveira AM, Rondó PH, Luzia L A, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92:253–260. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.02.010>
19. Harrihar A, Christopher I, Jaya R, et al. *The Journal of Applied Research* 2005; 5(4):510–523.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ α -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ PPAR γ_2

Шалімова А. С.

*Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
annashalimova@yandex.ru*

Дослідження останніх років показали, що нормальна чутливість тканин до інсуліну багато в чому залежить від функціональної активності пероксисомальних проліфераторактивуючих рецепторів. Було проведено дослідження, мета якого полягала в оцінці впливу генетичного поліморфізму PPAR γ_2 на виразність ендотеліальної дисфункції та ефективність комплексної терапії з використанням α -ліпоєвої кислоти у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу. В результаті проведеного дослідження встановлено, що пацієнти з генотипом Pro/Pro PPAR γ_2 мали більш суттєві гемодинамічні і метаболічні порушення, ніж пацієнти з генотипом Pro12Ala/Ala12Ala. Додаткове призначення пацієнтам з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу α -ліпоєвої кислоти сприяло більш істотному впливу на структурно-функціональний стан магістральних судин порівняно з групою хворих, які отримували лише стандартну терапію. Зниження рівнів глікозильованого гемоглобіну і тригліцеридів у пацієнтів із додаванням α -ліпоєвої кислоти було статистично значущим лише за наявності генотипу Pro12Ala/Ala12Ala.

К л ю ч о в і с л о в а: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, поліморфізм PPAR γ_2 , α -ліпоєва кислота, ендотеліальна дисфункція.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ α -ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА PPAR γ_2

Шалимова А. С.

*Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины
annashalimova@yandex.ru*

Исследования последних лет показали, что нормальная чувствительность тканей к инсулину во многом зависит от функциональной активности пероксисомальных пролифераторактивирующих рецепторов. Было проведено исследование, цель которого заключалась в оценке влияния генетического полиморфизма PPAR γ_2 на выраженность эндотелиальной дисфункции и эффективность комплексной терапии с использованием α -липоевой кислоты у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа. В результате проведенного исследования установлено, что пациенты с генотипом Pro/Pro PPAR γ_2 имели более выраженные гемодинамические и метаболические нарушения, чем пациенты с генотипом Pro12Ala/Ala12Ala. Дополнительное назначение пациентам с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа α -липоевой кислоты способствовало более существенному влиянию на структурно-функциональное состояние магистральных сосудов по сравнению с группой больных, получавших только стандартную терапию. Снижение уровней гликозилированного гемоглобина и триглицеридов у пациентов с добавлением α -липоевой кислоты было достоверно более значимым только при наличии генотипа Pro12Ala/Ala12Ala.

К л ю ч е в ы е с л о в а: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, полиморфизм PPAR γ_2 , α -липоєвая кислота, эндотелиальная дисфункція.

EFFICIENCY OF COMPLEX THERAPY USING α -LIPOIC ACID IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES DEPENDING ON GENETIC POLYMORPHISM PPAR γ 2

A. S. Shalimova

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
annashalimova@yandex.ru*

The studies of the last years have shown that the normal tissue insulin sensitivity largely depends on functional activity of peroxisome proliferator-activating receptors. A study was conducted, the purpose of which was to evaluate the influence of genetic polymorphisms on the PPAR γ 2 expression of endothelial dysfunction and the effectiveness of complex therapy with the use of α -lipoic acid in patients with hypertension and type 2 diabetes. In the result of research it was found that patients with genotype Pro/Rro PPAR γ 2 had the more expressed hemodynamic and metabolic disorders than patients with genotype Pro12Ala / Ala12Ala. Additional appointment to patients with hypertension and the accompanying type 2 diabetes α -lipoic acid has contributed a more expressed effect on the structural and functional state of the main vessels compared to group of patients treated with only standard therapy. Decrease of glycosylated hemoglobin levels and triglycerides in patients with adding α -lipoic acid was significantly in the presence of Pro12Ala / Ala12Ala genotype.

Key words: hypertension, type 2 diabetes, PPAR γ 2 polymorphism, α -lipoic acid, endothelial dysfunction.