

ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ КРОВІ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗІ ЛЕГЕНЬ

Мета проведених досліджень — оцінити особливості складу жирних кислот ліпідів у плазмі та еритроцитах крові у хворих на туберкульоз легень (зокрема, при казеозній пневмонії).

Аналіз вмісту окремих жирних кислот та сумарного рівня насичених, ненасичених і поліненасичених жирних кислот у плазмі та еритроцитах крові у хворих на казеозну пневмонію (потерпілих і не потерпілих від наслідків аварії на ЧАЕС) визначає більшу чутливість еритроцитів до процесів перекисного окиснення ліпідів і свідчить про можливість більш повноцінного використання еритроцитів для вивчення обміну ліпідів, визначення тяжкості перебігу хвороби та проведення корекції лікування.

Ключові слова: жирні кислоти, плазма, еритроцити крові, казеозна пневмонія, потерпілі і не потерпілі від наслідків аварії на ЧАЕС.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE CHANGES IN INDICATORS OF BLOOD LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

The aim of the research was evaluate the features of composition of fatty acids of lipid in plasma erythrocytes of blood in patients with pulmonary tuberculosis (in particular, caseous pneumonia).

The comparative analysis of the content of individual fatty acids and total level of saturated, unsaturated and polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of blood in patients with caseous pneumonia (affected and not affected by the consequences of the Chernobyl accident) determines a greater sensitivity to the erythrocyte lipid peroxidation and indicates a possible better use of erythrocytes of blood for the study of lipid metabolism, determining the severity of disease and correction of treatment.

Key words: fatty acids, plasma, erythrocytes of blood, caseous pneumonia, affected and not affected by the consequences of the Chernobyl accident.

УДК 616.12-008.331.1+616.61-008.64:615.036

Т. Ю. Понятовська

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНАЛАПРИЛУ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ M235T АНГІОТЕНЗИНОГЕНУ У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) напряму бере безпосередню участь у регуляції артеріального тиску (АТ), об'єму циркулюючої рідини та васкулярних реакцій на ушкодження та запалення. Надмірна активація РААС призводить до артеріальної гіпертензії (АГ), затримки рідини та запальних, тромботичних й атерогенних ефектів, що в довгостроковій перспективі можуть призводити до ураження органів-мішеней. Численні проспективні дослідження довели, що блокада РААС має протективну дію при АГ і хронічному захворюванні нирок [1].

Останніми десятиліттями активно вивчали гени-кандидати РААС, що можуть бути асоційовані не лише з високим ризиком кардіоваскулярних подій, а

й з метаболічними порушеннями, зокрема, ожирінням і порушенням толерантності до глюкози. Одним із функціональних поліморфізмів ангіотензиногену (АГТ), що зумовлює ризик АГ у популяції європейців, є місенс-мутація у вигляді заміни треоніну (Т) на метіонін (М) у 235-му кодоні. Подальші дослідження показали, що 235Т-алель АГТ зчеплений із заміною гуаніну (G) на аденін (A) у шостому положенні (-6 G/A) промоторної ділянки гена. Особи із ТТ-генотипом мають на 10–20% більші сироваткові концентрації АГТ, порівняно з пацієнтами, що мають ММ-алельний варіант. Два метааналізи надали висновок про значну асоціацію між M235T поліморфізмом та АГ з комбінованим ризиком 1,2 для 235Т-алеля в європейській популяції [2]. Недавні дослідження показують наявність взаємо-

зв'язку між високою концентрацією цитокінів ІЛ-1 та TNF- α , що промотують транскрипцію та експресію АГТ у гіпертензивних пацієнтів, гомозиготних за 235Т-алелем [3; 4].

Лише 11% пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та АГ досягають цільових значень АТ, що значно збільшує ризик ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних і кардіальних ускладнень [5]. Гіпертензивні хворі на ЦД 2 типу згідно із сучасними рекомендаціями, повинні досягати рівнів АТ нижче 140/90 мм рт. ст., а за наявності протеїнурії рівень АТ має бути нижче 130/90 мм рт. ст. [5; 6]. Генетичний поліморфізм компонентів РААС, окрім модифікації перебігу захворювання та високого ризику ускладнень, може асоціюватися із субоптимальною відповіддю на антигіпертензивну та нефропро-

текторну терапію інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) і блокаторами рецепторів до ангіотензину II типу (БРА) [7].

Таким чином, роль функціонально ослаблених поліморфізмів гена *AGT* потребує подальшого вивчення з позицій їх прогностичної цінності та можливості впровадження в клінічну практику з метою раннього призначення індивідуалізованого лікування пацієнтам високого ризику у відповідності до персонального фармакогенетичного профілю.

Мета дослідження — оцінити розповсюдженість алельних варіантів M235T гена *AGT* у пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ, а також їх потенційний вплив на ефективність еналаприлу у вищезазначеній категорії хворих.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 74 пацієнти із ЦД 2 типу й АГ, середній вік — $(58,8 \pm 6,8)$ року. У дослідження не включали пацієнтів із ЦД 1 типу, тяжкими коморбідними станами (злоякісні пухлини, гострі та хронічні вірусні інфекції). Усіх пацієнтів було обстежено згідно з Наказами МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р., № 384 від 24.05.2012 р. та уніфікованими клінічними протоколами з надання первинної та вторинної медичної допомоги хворим на ЦД 2 типу й АГ. Усі пацієнти отримували стандартне лікування пероральними цукрознижувальними засобами, найчастіше метформіном, гліметіпідом або комбінацією метфор-

міну із інгібітором дипептилпептидази-4. Хворим призначали прийом еналаприлу добовою дозою 5–20 мг на два прийоми з 12-годинним інтервалом залежно від маси тіла, початкових значень АТ та протеїнурії.

Для діагностики мікроальбумінурії було використано імуноферментний метод визначення “Micral-Test” (Boehringer Mannheim, Австрія).

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) обчислювали за формулою СКД-ЕРІ [8].

Поліморфізми гена *AGT* оцінювали за стандартною методикою. Геномну ДНК було виділено з лейкоцитів венозної крові за допомогою набору реагентів «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛаб-сервис», Російська Федерація). Поліморфні варіанти гена *AGT* визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням комплектів реагентів для ампліфікації «SNP-експрес» (ТОВ НВФ «Литех», Російська Федерація). Проводили ПЛР на ампліфікаторі BIO-RAD (США). Для ампліфікації використовували 100–150 нг ДНК. Початкова денатурація при температурі 95 °С тривалістю 10 хв. Проводили ПЛР протягом 40 циклів: денатурація при 95 °С — 30 с, відпал при температурі 64 °С — 30 с, елонгація при 72 °С протягом 30 с та остаточна елонгація 3 хв при 72 °С. Розділення продуктів ампліфікації проводили в горизонтальному 2 % агарозному гелі, приготовленому на одноразовому трис-боратному буфері.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програмного

забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft, США). Нормальність розподілу ознак було перевірено згідно з критеріями Шапіро — Уїлка, статистичну достовірність розбіжностей між групами оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA. Дані мікроальбумінурії, зважаючи на розподіл показників, відмінний від нормального, аналізували з використанням непараметричних методів.

Результати дослідження та їх обговорення

Гомозиготність за функціонально ослабленими поліморфізмами ангіотензиногену було визначено у 11 (14,86 %) досліджуваних осіб (табл. 1), що достовірно не перевищує середні показники для загальної європейської популяції. За даними популяційних досліджень, серед здорових осіб частка монозиготних носіїв Т-алеля сягає 10 % [9; 10]. Поясненням даного явища може слугувати значна кількість пацієнтів похилого віку з уже реалізованим генетичним ризиком за участі численних екзогенних факторів, що не підлягали оцінюванню в даному дослідженні.

Усі пацієнти після розподілу на групи за генотипом АГТ були співставними за віком та основними клінічними характеристиками. Однак достовірно найменшу тривалість ЦД 2 типу ($p_{ТТ-ТМ}=0,009$; $p_{ТТ-ММ}=0,002$; $p_{ТМ-ММ}=0,37$) із одночасно найбільш вираженою нирковою дисфункцією у вигляді зниження ШКФ ($p_{ТТ-ТМ}=0,007$; $p_{ТТ-ММ}=0,001$; $p_{ТМ-ММ}=0,34$) та високих показників мікроаль-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за генотипом *AGT* та розповсюдженість різних алельних варіантів серед здорових європейців — представників однорідних етнічних груп, абс. (%)

Досліджуваний контингент	ММ	МТ	ТТ
Гіпертензивні пацієнти з ЦД 2 типу в Одеському регіоні, n=74	20 (27,04)	43 (58,1)	11 (14,86)
A. Mondry, 2005, Німеччина (n=720, нормотензивні пацієнти)	231 (32,1)	450 (63,3)	33 (4,6)
Л. Фіщук, Київ, Україна (n=102, нормотензивні жінки)	32 (31,37)	55 (53,92)	15 (14,71)
Нгуен Тхи Чанг, Т. П. Шкурат, 2010, Ростовська обл., Російська Федерація (n=159, нормотензивні пацієнти)	122 (76,5)	26 (16,2)	11 (7,3)
E. Androulakis, 2013, Греція (n=193, нормотензивні пацієнти)	64 (33,1)	112 (58,0)	17 (7,2)

Клінічна характеристика пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу й артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму M235T гена AGT до початку лікування

Показник	ММ, n=20	МТ, n=43	ТТ, n=11	P
Середній вік пацієнтів, років	60,60±7,88	58,30±6,62	59,00±6,57	0,601
Середня тривалість ЦД, років	10,6±2,1	9,77±3,00	7,7±2,4	0,007
Середні рівні офісного САТ, мм рт. ст.	139,7±9,2	139,7±10,5	144,9±14,1	0,247
Середні рівні офісного ДАТ, мм рт. ст.	89,3±7,3	89,8±6,9	87,0±6,1	0,309
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	5,12±0,9	5,22±0,90	5,25±1,10	0,942
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	88,0±13,3	90,2±9,2	90,2±20,1	0,938
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	83,0±10,8	78,2±15,4	67,4±11,5	0,005
Мікроальбумінурія, мг на добу	216 (67–230)	128 (11–220)	326 (30–412)	0,001

Примітка. У табл. 2, 3: усі дані подано у форматі $M \pm SD$, окрім показника мікроальбумінурії, що представлений у вигляді медіани з максимумом та мінімумом у кожній досліджуваній групі; САТ — систолічний АТ; ДАТ — діастолічний АТ

бумінурії було зафіксовано у пацієнтів із ТТ гаплотипом гена AGT ($p_{ТТ-ММ}=0,0001$; $p_{ТТ-ММ}=0,012$; $p_{ММ-ММ}=0,06$), що може свідчити про нефроальтурнуючий потенціал Т-алеля у пацієнтів із таким типом коморбідності (табл. 2).

Після 12 тиж. лікування еналаприлом група пацієнтів із генотипом ММ досягла найбільш значущого зниження офісного АТ та цільових рівнів САТ і ДАТ ($p=0,001$ та $p=0,004$) (табл. 3). Субоптимальна відповідь на антигіпертензивну терапію може зумовлювати необхідність подальшої корекції дози ІАПФ або додавання другого антигіпертензивного агента для раціональної комбінованої терапії (блокатора кальцієвих каналів або діуретика).

Достовірного зниження рівнів креатиніну та сечовини сироватки крові, збільшення показника ШКФ не спостерігали в жодній групі. Найбільш вираженого зниження альбумінурії досягли пацієнти із МТ і ММ генотипами ($p=0,0003$ та $p=0,003$ відповідно).

Під час дослідження у МТ-гетерозиготного пацієнта на фоні лікування еналаприлом зафіксували кашель, типовий для прийому ІАПФ, у зв'язку з чим препарат було замінено на БРА-II. Інших небажаних побічних реакцій при прийомі еналаприлу у вигляді підвищення концентрації креатиніну сироватки, гіперкаліємії не відмічали.

Потенційним обмеженням для подальшої клінічної імплементації дослідження є генетич-

на гомогенність досліджуваної групи та відносно невелика кількість спостережень. Різна середня тривалість ЦД і АГ, наявність факторів, пов'язаних із прихильністю пацієнтів до лікування та способом життя, безумовно впливають на ефективність антигіпертензивної та нефропротекторної терапії. Потребуються подальші більш масштабні дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів, щоб обґрунтувати можливий взаємозв'язок між генотипічними варіантами РААС та побічними ефектами ІАПФ.

Висновки

Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу й АГ не частіше, ніж у загальній популяції, трапляються функціонально ослаблені алельні варіанти генів РААС. Така розповсюдженість у хворих після 45 років із комбінацією кардіоваскулярних і метаболічних порушень найімовірніше пояснюється наявним реалізованим генетичним ризиком. Найбільші значення мікроальбумінурії та значуще зниження ШКФ фіксували у пацієнтів, гомозиготних за Т-алелем гена AGT, що є ознакою нефроальтурнуючого потенціалу даного генотипу. Генотипування з метою виявлення пацієнтів високого ризику може бути цінним доповненням до стандартного клінічного обстеження хворих на ЦД 2 типу з метою більш

Клінічна характеристика пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією залежно від поліморфізму M235T гена AGT через 12 тиж. лікування еналаприлом

Таблиця 3

Показник	ММ, n=20	МТ, n=43	ТТ, n=11
Середні рівні офісного САТ, мм рт. ст.	125,1±8,3*	139,2±9,0	143,3±12,4
Середні рівні офісного ДАТ, мм рт. ст.	80,6±5,3*	88,9±5,6	87,6±5,6
Сечовина сироватки крові, ммоль/л	4,9±0,8	4,8±0,8	5,3±1,0
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	81,9±12,4	88,4±17,1	86,5±16,4
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	83,0±11,5	77,7±15,2	68,3±11,0
Мікроальбумінурія, мг на добу	79* (50–166)	102* (0–250)	345 (40–430)

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно із середніми результатами в групах до лікування еналаприлом

раннього призначення блокаторів РААС для профілактики виникнення дихальної недостатності. Перспективним виявляється подальше дослідження небажаних побічних ефектів блокаторів РААС та їх потенційного взаємозв'язку із функціональними поліморфізмами з метою індивідуалізації фармакотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ruggenti P.* The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy / P. Ruggenti, P. Cravedi, G. Remuzzi // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – N 6. – P. 319–330.

2. *Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or β -blockers* / H. Schelleman, O. H. Klungel, J. C. Wit-

teman // *European Journal of Human Genetics.* – 2007. – N 15. – P. 478–484.

3. *Cheng J.* Association between the M235T polymorphism of the AGT gene and cytokines in patients with hypertension / J. Cheng, A. Wang, J. Wan // *Exp Ther Med.* – 2012. – N 3 (3). – P. 509–512.

4. *AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population* / X. Li, Q. Li, X. Wang [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – N 14 (4). – P. 354–359.

5. *Сіренко Ю. М.* Цільовий рівень АТ при цукровому діабеті 2 типу: оцінка наукових доказів / Ю. М. Сіренко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 6 (46). – С. 10–14.

6. *Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)* / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.] // *JAMA.* – 2014. – N 311 (5). – P. 507–520.

7. *ESC/ESH Guidelines for management of arterial hypertension* / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *European heart journal.* – 2013. – N 34. – P. 2159–2219.

8. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* // *Kidney International Supplement.* – 2013. – N 3. – P. 1–150.

9. *Blood pressure and interactions between the angiotensin polymorphism AGT M235T and sodium intake: a cross-sectional population study* / T. Norat, R. Bowman, R. Luben [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – N 88 (2). – P. 392–397.

10. *Androulakis E.* Candidate gene polymorphisms and their association with preclinical organ damage in untreated hypertension / E. Androulakis // *JACC.* – 2013. – Vol. 61 (10). – P. 1470.

Надійшла 29.09.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Бажора

УДК 616.12-008.331.1+616.61-008.64:615.036

Т. Ю. Понятовська

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНАЛАПРИЛУ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ M235T АНГІОТЕНЗИНОГЕНУ У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Метою дослідження було оцінити антигіпертензивний та нефропротективний ефекти еналаприлу залежно від типу мононуклеотидного поліморфізму M235T гена *AGT* у гіпертензивних пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Субоптимальний антигіпертензивний та антипротеїнуричний ефекти еналаприлу в категорії T-монозиготних пацієнтів за поліморфізмом M235T *AGT* зумовлює необхідність раннього призначення комбінованої антигіпертензивної терапії як з метою нефропротекції, так і задля зниження загального ризику серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, профілактика діабетичної нефропатії, еналаприл, M235T поліморфізм ангіотензиногену.

UDC 616.12-008.331.1+616.61-008.64:615.036

T. Yu. Ponyatovska

ENALAPRIL EFFICACY EVALUATION AND AGT M235T POLYMORPHISM IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

It was a research purpose to estimate antihypertensive and nephroprotective effects of enalapril depending on the type of the mononucleotide polymorphism of M235T gene *AGT* at hypertensive patients with saccharine diabetes of a 2 type.

Suboptimum antihypertensive and antiproteinuric the effects of enalapril in the category of the T-monozygotic patients after the M235T *AGT* polymorphism are predetermined by the necessity of the early setting of the combined antihypertensive therapy both with the purpose of nephroprotection and for the sake of decline of general risk of cardiovascular complications.

Key words: hypertension, diabetic nephropathy prevention, enalapril, AGT M235T polymorphism.

УДК 618.19-006.575.1

В. Н. Запорожан, д-р мед. наук, проф.,

В. Г. Дубинина, д-р мед. наук, проф.,

В. В. Бубнов, канд. мед. наук,

В. Г. Маричереда, д-р мед. наук, проф.,

Н. Н. Рожковская, д-р мед. наук, проф.,

Н. А. Быкова

АНАЛИЗ МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНА *WIF1* У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Одесский национальный медицинский университет

Метилирование ДНК может служить диагностическим и прогностическим маркером для клинического применения [1; 2]. Ген *WIF1*, взятый нами для

оценки возможности использования его как диагностического маркера риска развития рака эндометрия, относится к группе генов-супрессоров Wnt-пути [5].

Изучение метилирования гена *WIF1* в оценке прогноза выживаемости при раке цервикального канала показало наличие в опухоли метилированной ДНК