

<sup>1</sup>П. Д. Рожко, <sup>2</sup>О. В. Деньга, <sup>2</sup>Т. Г. Вербицкая, <sup>2</sup>С. А. Шнайдер

**ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА TGF- $\beta$ 1 T869C И ИНСУЛИНОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

<sup>1</sup>Одесский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

**Summary.** <sup>1</sup>Rozhko P. D., <sup>2</sup>Denga O. V., <sup>2</sup>Verbitskaya T. G., <sup>2</sup>Shnaider S. A. **STUDY OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR TGF- $\beta$ 1 T869C GENES POLYMORPHISM AND INSULIN FACTORS OF GROWTH IGF-1 1245G / A, IGF-2 3323 G / A OF PATIENTS WITH 2 TYPE DIABETES AND DENTAL IMPLANTATION.** - <sup>1</sup>*Odessa National Medical University*; <sup>2</sup>*State Establishment «The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery National Academy of Medical Science of Ukraine»*; e-mail: [vesnik@ua.net](mailto:vesnik@ua.net). Gene polymorphism molecular genetic investigation of transforming growth factor TGF T869C and insulin growth factors IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A in patients with type 2 diabetes requiring orthopedic treatment using dental implants revealed that 31.8% of patients are carriers allele C of T869C polymorphism and TGF- $\beta$ 1 gene, 45.5% of carriers in heterozygous T/C form and 9% in the homozygous SS, which shows a decrease in bone mineral density and possibility of diabetic microvascular complications in these patients. Presence of mutated allele A of 2716G/A polymorphism of IGF-1 gene in 50% of examined patients causes lower levels of expression in IGF-1 gene, exacerbated by the presence of diabetes. The minor allele A of 3323 G/A polymorphism of in IGF-2 gene prevails and accounts for 68.2%, frequency of minor AA genotype is 36.4%, which is associated with low circulating levels of insulin growth factor 2. The homozygous GG genotype in our patient samples was not found. Results obtained must be taken into account when developing therapeutic and preventive measures to support orthopedic treatment of patients with diabetes.

**Key words:** molecular genetic studies, growth factors, diabetes mellitus, dental implantation.

**Реферат.** Рожко П. Д., Деньга О. В., Вербицкая Т. Г., Шнайдер С. А. **ИЗУЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА TGF- $\beta$ 1 T869C И ИНСУЛИНОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ.** Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма генов трансформирующего фактора роста TGF T869C и инсулиновых факторов роста IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A у пациентов с диабетом 2 типа, требующих ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов, выявило, что 31,8% пациентов являются носителями аллеля С полиморфизма T869C гена TGF- $\beta$ 1, 45,5% носителей в гетерозиготной форме Т/С и 9% – в гомозиготной СС, что предполагает у данных пациентов снижение минеральной плотности кости и возможности диабетических микрососудистых осложнений. Наличие мутированного аллеля А полиморфизма 2716G/A гена IGF-1 у 50% обследованных пациентов обуславливает более низкие уровни экспрессии гена IGF-1, усугубляющиеся наличием диабета. Минорный аллель А полиморфизма 3323 G/A гена IGF-2 преобладает в данной группе пациентов и составляет 68,2%, частота минорного генотипа АА составляет 36,4%, что связано с низкими циркулирующими

уровнями инсулинового фактора роста 2. Гомозиготный генотип GG в нашей выборке пациентов не обнаружен. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке лечебно-профилактических мероприятий сопровождения ортопедического лечения пациентов с сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** молекулярно-генетические исследования, факторы роста, сахарный диабет, дентальная имплантация.

**Реферат.** Рожко П. Д., Деньга О. В., Вербицька Т. Г., Шнайдер С. А.. **ВИВЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ TGF- $\beta$ 1 T869C ТА ІНСУЛІНОВИХ ФАКТОРІВ РОСТУ IGF-1 1245G/A, IGF-2 3323 G/A У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ПРИ ДЕНТАЛЬНІЙ ІМПЛАНТАЦІЇ.**

Молекулярно-генетичне тестування поліморфізму генів трансформуючого фактору росту TGF T869C і інсулінових факторів росту IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які потребують ортопедичного лікування з використанням дентальних імплантатів, виявило, що 31,8% пацієнтів були носіями алелі С поліморфізму T869C гена TGF- $\beta$ 1, 45,5% – носіями в гетерозиготній формі T/C і 9% – в гомозиготній CC, що передбачає у даних пацієнтів зниження мінеральної щільності кістки і можливості діабетичних мікросудинних ускладнень. Наявність мутованого алеля А поліморфізму 2716G / А гена IGF-1 у 50% обстежених пацієнтів обумовлює більш низькі рівні експресії гена IGF-1, що посилюються наявністю діабету. Мінорний алель А поліморфізму 3323 G / А гена IGF-2 переважає в даній групі пацієнтів і становить 68,2%, частота мінорного генотипу AA становить 36,4%, що пов'язано з низькими циркулюючими рівнями інсулінового фактору росту 2. Гомозиготний генотип GG в нашій вибірці пацієнтів не виявлено. Отримані результати необхідно враховувати при розробці лікувально-профілактичних заходів супроводу ортопедичного лікування пацієнтів з цукровим діабетом.

**Ключові слова:** молекулярно-генетичні дослідження, фактори росту, цукровий діабет, дентальна імплантация.

Метод дентальной имплантации в стоматологической практике в настоящее время получил широкое распространение. «Выживание» дентальных имплантатов изначально зависит от успешности их остеоинтеграции. Наличие сахарного диабета 2 типа у больных, нуждающихся в дентальной имплантации, существенно влияет на этот процесс, поскольку при сахарном диабете возникают необратимые нарушения обменных процессов, влияющих на плотность кости.

В процессы остеоинтеграции имплантата вовлекаются мультипотентные мезенхимальные клетки с участием тканевых факторов роста. Тканевые факторы роста представляют собой мощные модуляторы роста и развития тканей организма. Эти факторы инициируют заживление костной ткани, способствуют активации макрофагов, усиливают ангиогенез, стимулируют образование коллагеновой матрицы, определяют фиксацию имплантата в костной ткани [1]. К ним относятся тромбоцитарные факторы роста, трансформирующий фактор роста, эпидермальный фактор роста, сосудистые факторы роста, инсулиноподобный фактор роста и др.

Одним из наиболее важных факторов, стимулирующих пролиферацию костной ткани и играющих важную роль в регуляции работы иммунной системы, является TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста) [2]. Важным фактором дифференцировки остеобластов, а также роста кости, является и ген IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), который вырабатывается остеоцитами и зрелыми остеобластами и депонируется в кости, высвобождаясь по мере резорбции. Синтез костного коллагена и уменьшение деградации коллагена, стимулирование пролиферации остеобластов определяют структурно аналогичные полипептиды, регулирующие гормон роста, факторы роста IGF-I и IGF-II [3]. На процесс остеоинтеграции влияет и наличие генетического полиморфизма ДНК, определяющего предрасположенность к увеличению транскрипционной активности ферментов, изменению минеральной плотности кости, развитию воспалительных осложнений, усугубляющееся наличием сахарного диабета.

Поэтому важное значение имеет доимплантационное исследование генетических маркеров для разработки стратегии прогнозирования и превентивной терапии успешной остеointеграции у пациентов с наличием сахарного диабета 2.

**Цель исследования:** изучить генетический полиморфизм генов трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1 T869C и инсулиновых факторов роста IGF-1 2716G/A, IGF-2 3323 G/A у пациентов с диабетом 2 типа, требующих ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов.

**Материалы и методы.** Для молекулярно-генетического анализа были использованы образцы геномной ДНК пациентов с сахарным диабетом 2 типа, направленных на дентальную имплантацию. Выделение ДНК из клеток буккального эпителия пациентов проводили по модифицированной методике с Chelex [4]. Аллельные варианты гена TGF T869C оценивали методом аллель специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) (наборы «SNP-экспресс-ЭФ» НПФ «Литех», Россия). Генотипирование генов IGF1 2716 G/A, IGF2 3323 G/A проводили методом ПЦР-ПДРФ с соответствующими праймерами. Для идентификации генотипов IGF1 2716 G/A, IGF2 3323 G/A ампликоны обрабатывали ферментами рестрикции NlaIII и ApaI соответственно. Амплификацию проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad). Ампликоны визуализовали методом электрофореза в 2%-м агарозном геле.

**Результаты их обсуждение.** Ген TGF- $\beta$ 1 регуляторный цитокин, который модулирует иммунный и воспалительный клеточный ответ. TGF- $\beta$  ингибирует пролиферацию большинства клеток, но может стимулировать рост некоторых мезенхимальных клеток, оказывать иммунодепрессивное действие и уменьшение воспаления, участвовать в отложении внеклеточного матрикса и содействовать заживлению ран [5]. TGF-бета1 может быть одним из наиболее важных факторов в восстановлении тканей при стимуляции фибробластов и эндотелиальных клеток.

Было проведено исследование полиморфизма T869C гена трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1) (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов генов трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1 T869C и инсулиновых факторов роста IGF-1 2716 G/A, IGF-2 3323 G/A у пациентов с сахарным диабетом, направленных на дентальную имплантацию

Аллель, генотип	TGF- $\beta$ 1 T869C	Аллель, генотип	IGF-1 2716 G/A	Аллель, генотип	IGF-2 3323 G/A
	n =11 (%)		n =11 (%)		n =11 (%)
T	15(68,2)	G	11(50)	G	7(31,8)
C	7(31,8)	A	11(50)	A	15(68,2)
T/T	5(45,5)	G/G	5(45,5)	G/G	0
T/C	5(45,5)	G/A	1(9,0)	G/A	7(63,6)
C/C	1(9,0)	A/A	5(45,5)	A/A	4(36,4)

Установлено, что среди обследованных пациентов по полиморфизму T/C гена TGF- $\beta$ 1 преобладают гомозиготы по функциональной аллели T (68,2%). Пациенты с гомозиготным генотипом T/T и гетерозиготным генотипом T/C составляют по 45,5% соответственно. Гомозиготный минорный генотип C/C в данной выборке пациентов выявлен лишь у 9%.

Известно, что однонуклеотидный полиморфизм T869C связан с измененной экспрессией белка TGF- $\beta$ 1 и что аллель C положительно коррелирует с концентрацией TGF- $\beta$ 1 в сыворотке, в то время как аллель T полиморфизма T869C связан со снижением экспрессии TGF $\beta$ 1 [6]. Наличие аллеля C связано со снижением минеральной плотности кости [7]. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа выявлена ассоциация аллеля C гена TGF-бета T869C с диабетическими микрососудистыми осложнениями [8]. Однако наличие только однонуклеотидных полиморфизмов в гене TGF- $\beta$ 1 не являются генетическим фактором риска неудачной имплантации [9]. Было установлено, что сочетание высокого

уровня глюкозы и конечных продуктов гликирования ингибирует остеобластную дифференцировку или минерализацию человеческих мезенхимальных стволовых клеток путем уменьшения экспрессии остерикса, увеличения трансформирующего ростового фактора TGF- $\beta$  и подавления стрессовых белков эндоплазматического ретикулаума [10], что способствует низкому костному ремоделированию. При СД 2 типа значительно повышаются уровни TGF- $\beta$ 1 в сыворотке и моче [11].

Воспалительный процесс, вызванный повреждением ткани во время имплантации, стимулирует высвобождение бета-белка TGF. При недостаточной экспрессии TGF- $\beta$  нарушается регуляция производства иммуносупрессивных цитокинов, включая IL-4 и IL-10. Фактор TGF- $\beta$  подавляет гемопоэз, синтез воспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL-2, -4 и -7, формирование цитотоксических НК и Т-клеток и в то же время усиливает синтез белков межклеточного матрикса, способствует заживлению ран, оказывает анаболическое действие [12].

Ответственным за дальнейшую дифференцировку остеобластов и рост кости является инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I). Система IGF состоит из трех лигандов (IGF-1, IGF-2 и инсулина), четырех рецепторов клеточной мембраны [IGF-рецептор типа 1 (IGF-1R), изоформы рецептора инсулина A (IR-A), гибридных рецепторов и IGF-рецептор типа 2 (IGF-2R)] и шесть IGF-связывающих белков (IGFBP1-6) [13]. IGF-I – главный представитель семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста. IGF-1 вырабатывается остеоцитами и зрелыми остеобластами и депонируется в кости, высвобождаясь по мере резорбции. IGF-I структурно гомологичен инсулину, и способен оказывать инсулиноподобный метаболический эффект, может снижать уровень глюкозы и подавлять инсулинорезистентность [14].

Генотипирование обследованных пациентов показало (табл.1), что частота аллелей (2716 G/A, rs6214) инсулинового фактора роста IGF-1 G и A одинакова и составляет 50%, что несколько превышает популяционные показатели по Европе. Также равно представлены и гомозиготные генотипы G/G и A/A- по 45,5%. Гетерозиготный генотип G/A гена IGF-1 имеют 9% пациентов.

Мутированный аллель A для rs6214 (G>A) имеет более низкие уровни экспрессии гена IGF1 [15]. При сахарном диабете уровень IGF-1 снижен [16]. Степень снижения IGF-1 тем больше, чем более выражены нарушения углеводного обмена. Основным фактором, регулирующим продукцию IGF-1, является гормон роста. Низкий уровень IGF-1 также является биохимическим маркером ухудшения анаболических процессов. Многие экспериментальные исследования показали, что экспрессия IGF-I играет важную роль в формировании кости и ее потере [17]. Повышение синтеза инсулиноподобного фактора роста является ранним ответом костной ткани на механическую нагрузку. IGF-I действует и на процессы заживления ран, в том числе на миграцию в раневую область нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, предшествующую клеточной активации с образованием факторов роста и цитокинов. Этот эффект обнаруживается практически во всех тканях. Репарация ран во многих тканях требует увеличения содержания IGF-I в месте повреждения. У больных СД повреждение тканей происходит за счет изменений, вызванных гликозилированием. Развитию пролиферативных процессов способствует усиливающее действие IGF-I на поступление глюкозы в клетки, которое не уменьшается, а усиливается при гипергликемии, что индуцирует клеточную гипертрофию и гиперплазию, стимулирует процессы неоваскуляризации [18]. Инсулин и IGF-I рассматриваются как единая сигнальная система, которая регулирует метаболизм и процессы клеточного роста и дифференциации [19].

Роль цитокина в остеointegrации при костной пластике исследована в экспериментальной модели на животных – совместное применение IGF-1 и PDGF положительно влияло на интеграцию трансплантатов [20].

IGF1 и IGF2 структурно аналогичные полипептиды, регулирующие гормон роста, участвуют как в развитии человека, так и в поддержании нормальной функции и гомеостаза у большинства клеток человека. Было показано, что в образовании костей и дифференцировке остеобластов IGF-2 потенцирует костный морфогенетический белок-9 (BMP-9), который принадлежит к суперсемейству трансформирующих факторов роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [21]. Синтез протеогликанов в значительной степени зависит от концентрации IGF-

2, поступающего в перимплантатную зону при ретракции кровяного сгустка.

Генотипирование по полиморфизму длины рестрикционных фрагментов полимеразной цепной реакции мы использовали для выявления полиморфизмов генов IGF-2 (rs680). Была исследована частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма 3323 G/A гена IGF-2 у пациентов с диабетом 2 типа, направленных на дентальную имплантацию (табл.1). Установлено, что среди обследованных пациентов по полиморфизму 3323 G/A гена IGF-2 преобладает минорный аллель А (68,2%). Аллель G выявлен у 31,8% пациентов. Гомозиготный генотип GG в нашей выборке пациентов не обнаружен. Аллель G представлен только в гетерозиготной форме GA в 63,6%. Частота минорного генотипа AA составляет 36,4%.

Ген инсулиноподобного фактора роста II типа локализуется в коротком плече 11ой хромосомы – 11q15,5, данный фактор также известен под названием соматомедин А Инсулиноподобный фактор роста II типа, как и остальные представители данного семейства факторов роста обладает мощным митогенным влиянием, ускоряет клеточную дифференцировку и ингибирует апоптоз [22]. О функциональной роли исследуемого полиморфизма (3123 G/A IGF II) можно говорить исходя из данных исследования [23], согласно которым носители GG полиморфного варианта отличаются повышенным количеством мРНК IGF II у пациентов с сахарным диабетом. IGF-II Aра1 А-вариант имеет более низкие циркулирующие уровни этого мощного фактора роста по сравнению с теми, у кого этот вариант отсутствует. Циркулирующие уровни IGF-II изменяются очень мало в течение жизни или в связи с патологией. В случае генотипа GG по сравнению с генотипами AG и AA наблюдали значительное увеличение средних значений веса, индекса массы тела, инсулина натощак и оценки гомеостатической модели - резистентности к инсулину, что предполагает связь генотипа GG и аллеля G с ожирением и резистентностью к инсулину [24, 25].

Таким образом, полученные результаты исследований и данные литературы свидетельствуют о том, что факторы роста оказывают определяющее влияние на скорость и качество репаративных процессов у больных СД при дентальной имплантации. Предоперационная подготовка при дентальной имплантации должна включать лабораторные исследования, направленные на оценку генетических факторов, которые влияют на остеоинтеграцию и возможную долговечность зубных имплантатов, т.е. генетический анализ должен использоваться профилактически, как часть планирования имплантации.

**Выводы.** Молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма генов трансформирующего фактора роста TGF T869C и инсулиновых факторов роста IGF1 2716G/A, IGF2 3323 G/A у пациентов с диабетом 2 типа, требующих ортопедического лечения с использованием дентальных имплантатов выявило, что 31,8% пациентов являются носителями аллеля С полиморфизма T869C гена TGF-β1, 45,5% в гетерозиготной форме T/C и 9% в гомозиготной CC, что предполагает у данных пациентов снижение минеральной плотности кости и диабетических микрососудистых осложнений. Наличие мутированного аллеля А полиморфизма 2716G/A гена IGF-1 у 50% обследованных пациентов обуславливает более низкие уровни экспрессии гена IGF-1, усугубляющиеся наличием диабета. Минорный аллель А полиморфизма 3323 G/A гена IGF-2 преобладает в данной группе пациентов (68,2%), частота минорного генотипа AA составляет 36,4%, что связано с низкими циркулирующими уровнями инсулинового фактора роста 2. Гомозиготный генотип GG в нашей выборке пациентов не обнаружен. Ортопедическое лечение пациентов с сахарным диабетом с использованием имплантатов должно сопровождаться проведением лечебно-профилактических мероприятий, влияющих на их остеоинтеграцию.

#### **Литература:**

1. Фирсова И.В. Сравнительный анализ краевой проницаемости материалов для фиксации эндосистем / И.В. Фирсова, С. В. Поройский, Ю.А. Македонова, В.В. Дорджиева, Ч.В. Дорджиев // Эндодонтия Today. – 2015. – №1. – С. 39-41.
2. Lieberman J.R. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone / J.R. Lieberman, A. Daluiski, T.A. Einnorn // J. Bone Jt Surg. – 2002. – Vol.84-A. – №6. – P. 1032–1044.

3. McCarthy T.L. Insulin-like growth factor (IGF) and bone / T.L. McCarthy, M. Centrella, E. Canalis // *Connect Tissue Res.* – 1989. – № 20. – P. 277-282.
4. Sean Walsh. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based / Sean Walsh, David A. Metzger, Russell Higuchi // *Typing from Forensic Material. BioTechniques.* – 2013. – Vol.54. – №3. – P. 134–139.
5. Lawrence D.A. Transforming growth factor-beta: a general review / D.A. Lawrence // *Eur Cytokine Netw.* – 1996. – №7(3). – P. 363-74.
6. Jia H. Association between the T869C polymorphism of transforming growth factor-beta 1 and diabetic nephropathy: a meta-analysis / H. Jia, L. Yu, B. Gao, Q. Ji // *Endocrine.* – 2011. – №40(3). – P. 372–8.
7. Yamada Y.I. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis / Y.I. Yamada // *Pharmacogenetics.* – 2001. – №11(9). – P. :765-771.
8. Buraczynska M. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes / M. Buraczynska, I. Baranowicz-Gaszczyk, E. Borowicz, A. Ksiazek // *Nephron Physiol.* – 2007. – №106(4). – P. 69-75.
9. Analysis of the transforming growth factor-β1 gene promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure / M.C. Dos Santos, M.I. Campos, A.P. Souza [et al.] // *Implant Dent.* – 2004. – №13. – P. 262–269.
10. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activation endoplasmic reticulum stress / K. Tanaka T. Yamaguchi, H. Kaji [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2013. – №438(3). – P. 463-467.
11. Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 Levels in Normoalbuminuric and Normotensive Patients With Type 2 Diabetes. Effect of Metformin and Rosiglitazone / Yener Serkan, Comlekci Abdurrahman, Akinci Baris [et al.] // *Randomized Controlled Trial Hormones (Athens).* – 2008. – №7(1). – P. 70-6.
12. Pietruski J.K. Evaluation of polypeptide growth factors in the process of dental implant osseointegration / J.K. Pietruski, M.D. Pietruska, W. Stokowska, G.M. Pattarelli // *Rocz Akad Med Bialymst.* – 2001. – №46. – P. 19-27.
13. Randhawa R. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth / R. Randhawa, P. Cohen // *Mol Genet Metab.* – 2005. – №86. – P. 84–90.
14. Пронин В.С.. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: Инсулиноподобные факторы роста (IGF) являются важными регуляторами функции костных клеток. Биологическая роль и перспективы использования / В.С. Пронин, Д.Е. Колода, Е.В. Чаплыгина // *Клиницист.* – 2008. – №1. – С. 18-27.
15. Yingshui Yaoa1. A comprehensive contribution of genetic variations of the insulin-like growth factor 1 signalling pathway to stroke susceptibility / Yaoa1 Yingshui, Zhua1 Hui // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol.296. – P. 59-65.
16. Шишко П.Н. Инсулиноподобный фактор роста 1 у больных с впервые выявленным инсулинзависимым сахарным диабетом / П.Н. Шишко, Р.Е. Садыкова, Л.А. Ковалев, Б.В. Гончаров // *Проблемы эндокринологии.* – 1992. – Т.38. – №1. – С. 17-19.
17. Co-transfected human chondrocytes: over-expression of IGF-I and SOX9 enhances the synthesis of cartilage matrix components collagen-II and glycosaminoglycans / M. Simental-Mendia, J. Lara-Arias, E. Alvarez-Lozano [et al.]. // *Braz J Med Biol Res.* – 2015. – №48. – С. 1063-1070.
18. Геннадиник А.Г. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения / А.Г. Геннадиник, А.А. Нелаева // *Ожирение и метаболизм.* – 2010. – №2. – P. 10-15.
19. Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста – 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа / А.В. Пивоваров // *Научный результат. Медицина и фармация.* – 2017. – Т.3. – №1. – С. 8-14.
20. Sheng M.H. Role of Osteocytederived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone / M.H. Sheng, K.H. Lau, D.J. Baylink // *J Bone Metab.* – 2014. – №21(1). – P. 41-54.

21. Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) potentiates BMP-9-induced osteogenic differentiation and bone formation / L. Chen, W. Jiang, J. Huang [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – Vol.25. – №11. – P. 2447–2459.
22. An *avaII* restriction fragment length polymorphism in the insulin-like growth factor II gene and the occurrence of smooth muscle tumors / T. Gloudemans, I. Pospiech, L.T. Van der Ven [et al.] // *Cancer Res*. – 1993. – №53(23). – P. 5754–5758.
23. Divergence between genetic determinants of IGF2 transcription levels in leukocytes and of IDDM2-encoded susceptibility to type 1 diabetes / P. Vafiadis, S.T. Bennett, J.A. Todd [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 1998. – №83(8). – P.2933–9.
24. Association of insulin-like growth factor 2 *ApaI* A820G gene (rs680) polymorphism with polycystic ovarian syndrome / S. Thathapudi [et al.] // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. – 2016. – №5(8). – P. 2618-2623.
25. Yu Y.M. Changes in the expression of insulin-like growth factor II/mannose-6-phosphate receptor during endochondral bone development / Y.M. Yu, M.M. Sklar, S.P. Nissley, A.H. Reddi // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1993. – №195. – P. 516–524.

#### **REFERENCES:**

1. Firsova I.V., Poroyksy S.V., Makedonova Yu.A., Dordzhieva V.V., Dordzhiev Ch.V. Comparative analysis of edge permeability of materials for fixing endosystems. *Endodontics Today*.2015;1:39–41.
2. Lieberman J.R., Daluiski A., Einnorn T.A. Current concepts review the role of growth factors in the repair of bone. *J. Bone Jt Surg*.2002;84-A(6):1032–1044.
3. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor (IGF) and bone. *Connect Tissue Res* 1989; 20: 277-282.
4. Sean Walsh, David A. Metzger, and Russell Higuchi. Chelex 100 as a Medium for Simple Extraction of DNA for PCR-Based Typing from Forensic Material. *BioTechniques*.2013;54(3):134–139.
5. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta: a general review. *Eur Cytokine Netw*.1996;7(3):363-74
6. Jia H, Yu L, Gao B, Ji Q. Association between the T869C polymorphism of transforming growth factor-beta 1 and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Endocrine*. 2011 Dec;40(3):372–8.
7. Yamada Y. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis. *Pharmacogenetics*. 2001;11(9):765-771.
8. Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, Ksiazek A. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiol*. 2007;106(4):p69-p75.
9. Dos Santos M.C., Campos M.I., Souza A.P., Scarel-Caminaga R.M., Mazzonetto R., Line S.R. Analysis of the transforming growth factor- $\beta$ 1 gene promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure. *Implant Dent*. 2004;13:262–269.
10. Tanaka K, Yamaguchi T, Kaji H et al. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activation endoplasmic reticulum stress. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;438(3):463-467.
11. Serkan Yener, Abdurrahman Comlekci, Baris Akinci, Pinar Akan, Tevfik Demir, Firat Bayraktar, Sena Yesil. Serum Transforming Growth Factor-Beta 1 Levels in Normoalbuminuric and Normotensive Patients With Type 2 Diabetes. Effect of Metformin and Rosiglitazone. *Randomized Controlled Trial Hormones (Athens)*. 2008;7(1):70-6.
12. Pietruski JK, Pietruska MD, Stokowska W, Pattarelli GM. Evaluation of polypeptide growth factors in the process of dental implant osseointegration. *Rocz Akad Med Bialymst*. 2001;46:19-27.
13. Randhawa R, Cohen P. The role of the insulin-like growth factor system in prenatal growth. *Mol Genet Metab*.2005;86:84–90.
14. Pronin V. S., Koloda D. E. Chaplygina E. V. Insulin-like growth factors in clinical practice: Insulin-like growth factors (IGF) are important regulators of bone cell function. Biological role and prospects of use. *Clinician*. 2008;1:18-27.
15. Yingshui Yaoa, Hui Zhua. A comprehensive contribution of genetic variations of the insulin-like growth factor 1 signalling pathway to stroke susceptibility. *Atherosclerosis*. 2020;296:59-65.

16. Shishko P.N., Sadykova R.E., Kovalev L.A., Goncharov B.V. Problems of Endocrinology. 1992;38(1):17-19.
17. Simental-Mendia M, Lara-Arias J, Alvarez-Lozano E, Said-Fernandez S, Soto-Dominguez A, Padilla-Rivas GR, Martinez-Rodriguez HG. Co-transfected human chondrocytes: over-expression of IGF-I and SOX9 enhances the synthesis of cartilage matrix components collagen-II and glycosaminoglycans. Braz J Med Biol Res 2015; 48: 1063-1070.
18. Gennadinik A.G., and Nelaeva A.A. The role of insulin-like growth factor-I in metabolism, regulation of cell renewal and aging processes" Obesity and metabolism. 2010;2:10-15.
19. Pivovarov A.V. The relationship of insulin-like growth factor-1 and carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus // Scientific Result. Medicine and pharmacy. 2017;3(1):8-14.
20. Sheng M.H., Lau K.H., Baylink D.J. Role of Osteocytederived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone. J Bone Metab. 2014;21(1):41-54.
21. L. Chen, W. Jiang, J. Huang et al. Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) potentiates BMP-9-induced osteogenic differentiation and bone formation. Journal of Bone and Mineral Research. 2010;25(11):2447–2459.
22. Gloude-mans T., Pospiech I., Van der Ven L.T. et al. An avaII restriction fragment length polymorphism in the insulin-like growth factor II gene and the occurrence of smooth muscle tumors. Cancer Res. 1993;53(23):5754–5758.
23. Vafiadis P., Bennett S.T., Todd J.A., Grabs R., Polychronakos C. Divergence between genetic determinants of IGF2 transcription levels in leukocytes and of IDDM2-encoded susceptibility to type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83(8):2933–9.
24. Thathapudi S et al. Association of insulin-like growth factor 2 Apa1 A820G gene (rs680) polymorphism with polycystic ovarian syndrome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016;5(8):2618-2623.
25. Yu YM, Sklar MM, Nissley SP, Reddi AH. Changes in the expression of insulin-like growth factor II/mannose6-phosphate receptor during endochondral bone development. Biochem Biophys Res Commun. 1993;195:516–524.

Робота надійшла в редакцію 05.05.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.3/.5-06:616.379-008.64]-08  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967718>

*Д. Ю. Тертишник, В. В. Лазуренко*

## **ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ В СУЧАСНИХ УМОВАХ**

Харківський національний медичний університет

**Summary.** Tertishnik D. Yu., Lazurenko V. V. **MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS IN MODERN CONDITIONS.** **Purpose:** to determine the optimal and timely delivery of pregnant women with diabetes, taking into account possible perinatal complications. 90 pregnant women were examined, 70 of them with diabetes mellitus and 20 with physiological pregnancy (control group). Depending on the method of labor induction, there were formed 2 subgroups - 40 women, who were induced by vaginal administration of the antigestagen - mifepristone (main group), 30 pregnant women