

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.379-008.64:616.833

ЧАК
Татьяна Анатольевна

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
И КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ДИСТАЛЬНОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Хапалюк Александр Васильевич,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты: **Чур Николай Николаевич,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор 1-й кафедры хирургических
болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Мельнов Сергей Борисович,
доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры экологических
информационных систем учреждения
образования «Международный
государственный экологический институт
имени А. Д. Сахарова» Белорусского
государственного университета

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 11 мая 2018 года в 13.00 на заседании совета по защите
диссертации Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский
государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск,
пр-т Дзержинского, 83, телефон: 8 (017) 277 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» апреля 2018 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Волчек

ВВЕДЕНИЕ

Практически во всех странах мира регистрируется рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), где СД 2 типа составляет 80–90% всех случаев данной патологии [Silventoinen K., 2003]. Распространенность диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) колеблется в очень широких пределах, что обусловлено разными методами диагностики. По данным литературы, ДПН возникает от 15 до 90% случаев СД [Мохорт Т. В., 2008; Klemm T., 2000; Tesfaye S., 2010] и впоследствии может приводить к развитию синдрома диабетической стопы [Браунли М., 2010; Khodaeian M., 2015].

Доказано наличие связи между степенью гипергликемии и частотой и выраженностью хронических осложнений СД 2 типа. Тем не менее сохраняется недостаточное понимание клеточно-молекулярных и генетических механизмов развития и прогрессирования ДПН у пациентов с СД 2 типа, в том числе и при условии стабильного поддержания целевых значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [Браунли М., 2010].

Генетические аспекты полинейропатии не вызывают сомнения, однако до сих пор не выявлены конкретные гены или генетические комбинации, роль которых была бы однозначно доказана в развитии хронических осложнений при СД 2 типа. К наиболее значимым для понимания механизмов развития диабетической полинейропатии относятся гены ренин-ангиотензиновой системы (ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) [Inanir A., 2013], ген ангиотензиногена (*AGT*) [Шестакова М. В., 2007], гены, кодирующие факторы липидного обмена (гены аполипопротеина Е (*ApoE*) и аполипопротеина В (*ApoB*)) [Monastiriotis C., 2013], гены антиоксидантной защиты (гены, кодирующие ферменты супероксиддисмутазы *SOD1*, *SOD2* и *SOD3*, альдозоредуктазы (*ALR1B1*), каталазы (*CAT*)) и некоторые другие [Шестакова М. В., 2007]. Однако результаты исследований не всегда однозначны, что предопределяет необходимость продолжения научных изысканий в данном направлении.

Исследование апоптоза как интегрального показателя клеточного повреждения при СД 2 типа представляет интерес с позиции оценки патогенеза хронических осложнений данного заболевания. В литературе данные об апоптозе, оцененному по гиподиплоидному содержанию ДНК и количеству микроядер в клетках методом проточной цитометрии при диабетической полинейропатии, представлены единичными публикациями [Mondal A., 2012; Otton R., 2004].

Учитывая вышеизложенное, мы предприняли данное исследование с целью расширения возможностей ранней диагностики ДПН при СД 2 типа.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры клинической фармакологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» «Клинико-генетические, фармакокинетические и фармакоэкономические подходы к оптимизации фармакотерапии социально-значимых заболеваний у пациентов разных возрастных групп» (№ госрегистрации 20151546 от 23.09.2015); научно-исследовательской работы Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № M14M-060 «Оценка клеточной гибели, параметров клеточного цикла и клеток с повреждениями ДНК *ex vivo / in vitro* в периферической крови доноров в зависимости от генетических полиморфизмов генов *ACE* и *MTHR*» на 2014–2016 гг. (№ госрегистрации 20143315 от 23.05.2014).

Тема диссертации соответствует содержанию положений п. 4, 4.2 перечня приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг. «Об утверждении перечня приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг.» (Постановление Совета министров Республики Беларусь от 19.04.2010 № 585).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: расширение возможностей ранней диагностики диабетической дистальной полинейропатии на основе анализа взаимоотношений клинико-метаболических, электронейромиографических, генетических и клеточно-молекулярных характеристик у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности проявления диабетической дистальной полинейропатии при различных полиморфизмах генов альдозоредуктазы (*ALR1B1*), каталазы (*CAT*), митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*), внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*), ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), аполипопротеина E (*ApoE*).

2. На основе данных электронейромиографии определить взаимоотношения показателей гликированного гемоглобина с поражением нервов нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

3. Оценить клеточно-молекулярные показатели периферической крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с наличием и отсутствием дистальной полинейропатии.

Объект исследования: 181 пациент с СД 2 типа и 75 пациентов контрольной группы, медицинские карты стационарного пациента ГУ «Республиканский госпиталь Департамента финансов и тыла Министерства внутренних дел Республики Беларусь» (ГУ «Республиканский госпиталь ДФиТ МВД РБ»), амбулаторные карты пациентов УЗ «Городской эндокринологический диспансер» г. Минска, протоколы электронейромиографического исследования, опросники шкал НДС, TSS, образцы крови.

Предмет исследования: клинико-генетические, инструментальные и клеточно-молекулярные характеристики диабетической дистальной полинейропатии.

Научная новизна

Впервые комплексно проанализированы полиморфные маркеры генов *ALR1B1*, *CAT*, *SOD2*, *SOD3*, *ACE* и *ApoE* у пациентов с СД 2 типа при ДПН в выборке белорусской популяции.

Впервые установлена зависимость между характером поражения нервов нижних конечностей при электронейромиографии и показателями гликированного гемоглобина.

Выявлена ассоциативная связь степени гипергликемии с полиморфизмом I/D гена *ACE* в выборке пациентов с СД 2 типа белорусской популяции. Предложено уравнение логистической регрессии для оценки риска развития гипергликемии при СД 2 типа.

Определена ассоциативная связь полиморфизма G172A гена *SOD3* и полиморфизма C106T гена *AKR1B1* с показателями электронейромиографии нервов нижних конечностей при СД 2 типа. У носителей генотипа GG гена *SOD3* отмечена тенденция к снижению скоростей распространения возбуждения по n. peroneus, n. suralis и n. peroneus superficialis по сравнению с носителями остальных генотипов, статистически значимые различия получены по n. suralis. У носителей генотипа CT гена *AKR1B1* отмечались значимо более высокие значения скоростей распространения возбуждения и амплитуд потенциала действия по n. suralis, а также M-ответы n. peroneus.

Показано отсутствие ассоциативной связи полиморфизмов V16A гена *SOD2*, C1167T гена *CAT*, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* с наличием дистальной полинейропатии у пациентов с СД 2 типа.

Впервые оценены клеточно-молекулярные показатели крови, определенные методом проточной цитометрии у пациентов с СД 2 типа. Отмечено возрастание доли лейкоцитов периферической крови с признаками апоптоза и клеток в S-фазе клеточного цикла у пациентов с СД 2 типа по мере увеличения длительности заболевания. У пациентов с СД 2 типа, носителей генотипа CT гена *AKR1B1*, выявлено увеличение клеточной пролиферации лейкоцитов периферической крови.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов с СД 2 типа установлена связь гипергликемии преимущественно с процессом демиелинизации по сравнению с её влиянием на аксонопатию, что проявляется снижением скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам нервов нижних конечностей по мере увеличения HbA_{1c} и отсутствием зависимости амплитуды моторного ответа и амплитуды потенциала действия сенсорных волокон от уровня HbA_{1c} .

2. У пациентов с СД 2 типа, носителей гомозиготного генотипа GG гена *SOD3*, по сравнению с носителями генотипов AA и GA снижена скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам нервов нижних конечностей.

3. Носительство гомозиготного DD генотипа полиморфизма I/D гена *ACE* при сахарном диабете 2 типа ассоциируется со значимым повышением уровня HbA_{1c} .

4. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа связи наличия дистальной полинейропатии с изученными полиморфизмами V16A гена *SOD2*, C1167T гена *CAT*, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* не выявлено.

5. У пациентов с длительностью СД 2 типа 10 лет и более отмечено увеличение доли лейкоцитов периферической крови с признаками апоптоза, в то же время связи между признаками апоптоза и наличием диабетической дистальной полинейропатии не установлено.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором диссертации совместно с научным руководителем определены тема и методическое решение диссертационного исследования. Автор лично установил цель и задачи работы, выбрал методы и определил объем диссертационного исследования. Автором самостоятельно изучены новейшие литературные данные по теме диссертационного исследования, проведен анализ современных знаний о генетической предрасположенности к развитию нейрососудистых осложнений при СД 2 типа, в частности дистальной полинейропатии. Автор диссертации самостоятельно провел отбор пациентов для исследования, их клиническое и инструментальное обследование. Автором диссертации самостоятельно осуществлены статистический анализ и графическая обработка полученных данных, их интерпретация, теоретическое обобщение результатов и написание работы.

Анализ литературных данных о генетических и патофизиологических особенностях развития ДПН при СД 2 типа, лечении СД 2 типа и ДПН представлены в обзорных статьях [1, 2, 3] и тезисах докладов [12] – степень участия 100%. По результатам диссертации опубликованы статьи в рецензируемых журналах, научных сборниках и материалах конференций, тезисы докладов, в которых представлена клинико-метаболическая

характеристика ДПН при СД 2 типа [10] – степень участия 100%, генетическая характеристика ДПН [4, 8, 9, 11, 13, 14, 15] – степень участия 75–80%, клеточно-молекулярная характеристика ДПН [5, 6] – степень участия 75–80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины» (Минск, 2013, 2016, 2017 гг.); научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2017); IX Международной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2017).

Сведения, подтверждающие использование результатов диссертационного исследования, содержатся в 4 актах о внедрении в образовательный процесс (УО «Белорусский государственный медицинский университет») и в практическое здравоохранение (УЗ «Городской эндокринологический диспансер» г. Минска).

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 9 статей в рецензируемых журналах: 6 статей содержат результаты собственных исследований (3,9 авторского листа), 3 обзорные статьи (2,1 авторского листа); 1 статья в сборнике рецензируемых научных работ (0,3 авторского листа); 5 тезисов докладов в материалах научных конференций (0,4). Общий объем публикаций составил 6,7 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав с собственными результатами, заключения, библиографического списка и приложений. Иллюстрирована 18 рисунками, 38 таблицами. Список использованных источников литературы включает 218 наименований (71 отечественное, 147 иностранных). Раздел «Приложение» содержит 4 приложения.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач нами было обследовано 256 пациентов: 181 пациент с СД 2 типа составил основную группу и 75 человек — контрольную группу. Обследуемые находились на стационарном лечении в ГУ «Республиканский госпиталь ДФиТ МВД РБ» или

состояли на диспансерном учете в УЗ «Городской эндокринологический диспансер» г. Минска. Отбор пациентов проводился методом случайной выборки. Среди обследованных пациентов основной группы 68% (n=123) составили мужчины и 32% (n=58) – женщины. В контрольной группе 80% (n=60) составили мужчины и 20% (n=15) – женщины. Возраст включенных в исследование пациентов с СД 2 типа составлял 55 (49–60) лет, обследуемых контрольной группы – 51 (47–56) лет.

Критериями включения в основную группу исследования было наличие СД 2 типа длительностью более 6 месяцев у пациентов в возрасте от 40 до 65 лет. Критериями исключения из исследования было наличие сопутствующих заболеваний, способных вызывать нейропатию: алкоголизм, активные формы гепатита, гипотиреоз, гипертиреоз или другие нарушения функции щитовидной железы, онкологические заболевания на момент исследования или в анамнезе; нарушение психики; выраженная степень хронических осложнений СД 2 типа (пролиферативная ретинопатия, макроальбуминурия, синдром диабетической стопы, трофические изменения и/или ампутации нижних конечностей); прием альфа-липоевой кислоты или витаминов группы В в период менее 6 месяцев до включения в исследование.

Проводилась диагностика ДПН у пациентов с СД 2 типа. Для количественной оценки жалоб использовалась общая шкала неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS). При нейро-сенсорном тестировании использовалась Шкала невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score, NDS). Для определения обширности поражения периферических нервов и для разграничения двух основных патоморфологических изменений – аксональной дегенерации и демиелинизации – у 133 пациентов группы была проведена стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) с помощью 2-канального электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы Нейрософт (Россия). Оценивались амплитуда М-ответа и скорость распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам n. peroneus, амплитуда потенциала действия и СРВ по сенсорным волокнам n. suralis и n. peroneus superficialis. На основании комплексного анализа всех результатов обследования выставлялся диагноз ДПН.

Генетическое исследование было проведено в лаборатории фармакогенетики Института биоорганической химии НАН Беларуси, где определяли генотипы следующих полиморфизмов генов: полиморфизма I/D гена *ACE* (rs 4340), V16A гена *SOD2* (rs4880), G172A гена *SOD3* (rs2536512), C1167T гена *CAT* (rs769217), C106T гена *AKR1B1* (rs759853), ε2/ε3/ε4 гена *ApoE* (rs429358 и rs7412). Выявление полиморфных маркеров генов было основано на определении исследуемых фрагментов в участке ДНК в крови пациента методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длины

рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализа). В лабораториях УЗ «Городской эндокринологический диспансер» и ГУ «Республиканский госпиталь ДФиТ МВД РБ» проводили биохимический анализ крови (гликемия, HbA_{1c}, билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, общий холестерин, ЛПНП, триацилглицериды).

У носителей различных генотипов изучаемых генов проводился сравнительный анализ наличия и степени тяжести ДПН с учетом данных ЭНМГ, НДС и TSS. Анализировались биохимические показатели крови, пол, возраст пациентов, а также характер лечения (базис-болюсная инсулинотерапия, пероральные гипогликемические лекарственные средства либо комбинированная терапия).

Учитывая хронический прогрессирующий характер СД 2 типа, клинико-лабораторные и клеточно-молекулярные показатели обследованных пациентов основной группы анализировались в зависимости от длительности СД: группа А включала обследуемых, страдающих СД 2 типа менее 10 лет, группа Б – 10 лет и более от момента постановки диагноза.

Согласно Рекомендациям рабочей группы по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD), для снижения риска микроангиопатий (ретинопатии, нейропатии, нефропатии) следует достигать значения HbA_{1c} 7% и менее, глюкозы плазмы натощак – менее 7,2 ммоль/л. Рекомендованные значения уровней HbA_{1c} и глюкозы плазмы мы использовали для разделения пациентов выборки с СД 2 типа на 2 группы. 1-ю группу составили пациенты с показателями HbA_{1c} 7% и менее, во 2-ю группу вошли пациенты, имеющие HbA_{1c} более 7%. 1-я группа с рекомендованными ESC/EASD значениями гликемии включала 78 пациентов (32,1% женщин, 67,9% мужчин); 2-я группа – 101 пациента (31,6% женщин, 68,4% мужчин).

Для установления диапазона нормальных значений показателей ЭНМГ была набрана отдельная референтная группа. Группа включила 33 обследуемых, из них 66,7% (n=22) составили женщины, 33,3% (n=11) – мужчины. Средний возраст пациентов группы – 43,5±9,88 лет. Обследуемые группы не имели неврологических жалоб и диагноза нейропатии любого генеза, а также СД, облитерирующего атеросклероза, варикозной болезни нижних конечностей, радикулопатии, алкоголизма и других заболеваний, способных приводить к изменениям сенсорных и моторных волокон нервов нижних конечностей.

Все пациенты дали информированное согласие. Проведение исследования было одобрено заседанием комиссии по медицинской этике и деонтологии ГУ «Республиканский госпиталь ДФиТ МВД РБ» (протокол № 1 от 10.07.2012).

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, SPSS, Statistica 10.0. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят $p < 0,05$. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента (t) или с помощью U-теста Манна–Уитни. При сравнении независимых групп численностью более двух применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (F) с использованием апостериорного теста Шеффе или непараметрический анализ Краскелл–Уоллиса (H). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). В случае количества наблюдений менее 5 использовался критерий Фишера. Для определения связи между явлениями использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена (ρ). Для создания прогностической модели использовался логистический регрессионный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании комплексного анализа результатов ЭНМГ, НДС и TSS пациентам с СД 2 типа был выставлен диагноз ДПН [Tesfaye S., 2010]. Обследуемые распределились следующим образом (рисунок 1): без признаков нейропатии (15,5% – 28 пациентов), пациенты с возможной ДПН (3,9% – 7 пациентов), пациенты с вероятной ДПН (17,7% – 32 пациента), пациенты с подтвержденной ДПН (41,4% – 75 пациентов) и пациенты с субклинической формой ДПН (19,3% – 35 пациентов). С учетом степени выраженности проявлений ДПН были сформированы 2 группы: ДПН «–» и ДПН «+». В группу ДПН «–» были включены пациенты без признаков ДПН, с возможной и субклинической ДПН ($n=65$). В группе ДПН «+» остались пациенты с вероятной и подтвержденной ДПН ($n=107$). Таким образом, в первую группу были включены пациенты без ДПН либо с минимальными начальными ее проявлениями, а во вторую группу – пациенты с ДПН при наличии жалоб и инструментальной верификации диагноза.

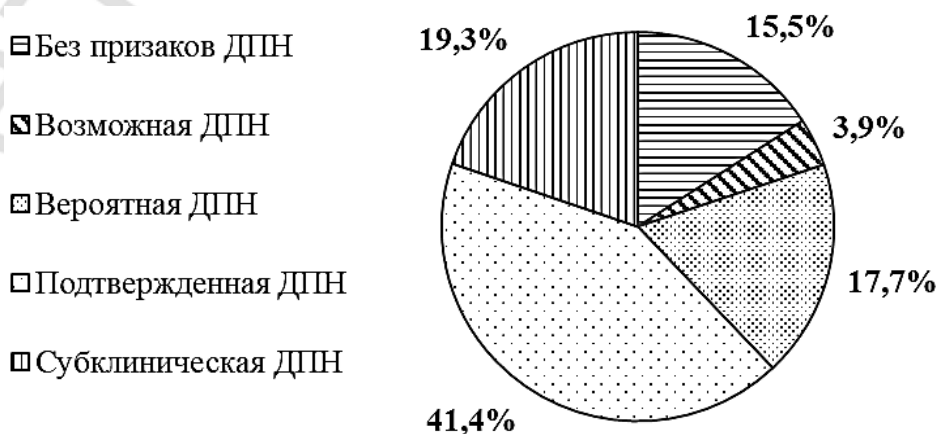


Рисунок 1. – Распределение пациентов с ДПН в основной группе

В группе пациентов ДПН «+» по сравнению с группой пациентов ДПН «-» выявлена значимо большая длительность СД 2 типа, ИМТ и ОТ ($p < 0,05$). Пациенты с ДПН по сравнению с пациентами без ДПН имели значимо более высокие уровни HbA_{1c} ($U=1083,0$; $p=0,019$) и при этом чаще находились на инсулинотерапии ($\chi^2=9,35$, $p=0,002$) (таблица 1).

Таблица 1. – Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группах ДПН «-» и ДПН «+».

Показатели	ДПН «-», n=65	ДПН «+», n=107	Статистическая значимость различий
Возраст, годы, Me (25%-75%)	54 (47-58)	55 (49-60)	$U=3060,0$; $p=0,188$
Известная длительность СД, годы, Me (25%-75%)	4 (3-7)	8 (5-13)	$U=1962,0$; $p < 0,001$
НДС, Me (25%-75%)	3,0 (2,0-4,5)	8,5 (5,5-11,0)	$U=924,5$; $p < 0,001$
TSS, Me (25%-75%)	0 (0-0)	3,3 (1,3-5,7)	$U=649,5$; $p < 0,001$
Гликемия, ммоль/л, Me (25%-75%)	7,6 (6,2-9,4)	7,6 (6,4-10,1)	$U=3150,0$; $p=0,562$
HbA_{1c} , %, Me (25%-75%)	6,8 (6,2-8,1)	7,5 (6,7-8,9)	$U=1083,0$; $p=0,019$
Билирубин, ммоль/л, Me (25%-75%)	11,9 (8,8-14,1)	10,9 (8,6-13,9)	$U=2600,5$; $p=0,541$
Мочевина, ммоль/л, Me (25%-75%)	5,4 (4,4-6,2)	5,2 (4,4-6,4)	$U=2813,5$; $p=0,606$
Креатинин крови, ммоль/л, Me (25%-75%)	86 (72-98)	87 (79-98)	$U=1749,5$; $p=0,425$
АсАТ, Ед/л, Me (25%-75%)	23 (19-29)	25 (19-36)	$U=2851,5$; $p=0,430$
АлАТ, Ед/л, Me (25%-75%)	33 (21-48)	33 (23-51)	$U=3078,5$; $p=0,913$
Холестерин, ммоль/л, $M \pm m$	5,6 \pm 0,17	5,7 \pm 0,12	$p=0,537$
ЛПНП, ммоль/л, $M \pm m$	3,15 \pm 0,2	3,06 \pm 0,13	$p=0,255$
ТГ, ммоль/л, Me (25%-75%)	1,9 (1,2-2,6)	2,0 (1,4-3,1)	$U=2558,5$; $p=0,285$
ИМТ, $M \pm m$	30,0 \pm 0,57	32,6 \pm 0,54	$p=0,003$
ОТ, см, $M \pm m$	103,4 \pm 1,80	110,3 \pm 1,70	$p=0,007$

С увеличением длительности СД 2 типа выявлено снижение СРВ и М-ответов n. peroneus, а также аксональных ответов n. suralis обеих нижних конечностей ($p < 0,05$); снижение вибрационной, болевой и температурной чувствительности, а также снижение или отсутствие ахиллова рефлекса ($p < 0,05$); увеличение частоты жалоб на онемение и боли, в то время как жжение и парестезии менее зависели от длительности заболевания.

Показатели ЭНМГ были проанализированы в группах с различным уровнем HbA_{1c} /глюкозы плазмы. Во 2-й группе пациентов с высокими значениями гликемии ($HbA_{1c} > 7\%$, глюкоза плазмы $> 7,2$ ммоль/л) было отмечено статистически значимое снижение СРВ по моторным волокнам n. peroneus обеих нижних конечностей ($p_{справа}=0,008$; $p_{слева}=0,005$), а также снижение СРВ по сенсорным волокнам n. suralis слева ($U=1358,5$, $p=0,007$) и n. peroneus superficialis справа ($p < 0,001$). По n. suralis справа ($U=1606,5$, $p=0,083$) и n. peroneus superficialis слева ($p=0,069$) также наблюдалась явная тенденция к снижению СРВ во 2-й группе по сравнению с 1-й группой с более

низкими значениями HbA_{1c} . При этом амплитуды ПД всех исследованных нервов были сопоставимы в обеих группах, $p>0,05$.

Увеличение уровня HbA_{1c} отрицательно коррелировало с СРВ по моторным и сенсорным волокнам нервов, $p<0,05$ (таблица 2).

Таблица 2. – Значения коэффициента Спирмана между показателями ЭНМГ и HbA_{1c}

ЭНМГ	HbA_{1c}	
	ρ	Статистическая значимость различий
СРВ по n. peroneus (м/с) справа	-0,32	$p=0,001$
СРВ по n. peroneus (м/с) слева	-0,19	$p=0,057$
СРВ по n. suralis (м/с) справа	-0,15	$p=0,148$
СРВ по n. suralis (м/с) слева	-0,15	$p=0,135$
СРВ по n. peroneus superficialis (м/с) справа	-0,24	$p=0,022$
СРВ по n. peroneus superficialis (м/с) слева	-0,22	$p=0,041$

Обратная корреляционная связь была выявлена также между СРВ по моторным и сенсорным волокнам нервов и глюкозой плазмы, $p<0,05$.

Амплитуды ПД всех исследованных нервов (n. peroneus, n. suralis и n. peroneus superficialis) не имели достоверной связи с уровнями HbA_{1c} и глюкозы плазмы, $p>0,05$. Таким образом, гипергликемия в большей степени оказывает влияние на процесс демиелинизации (проявляется снижением СРВ моторных и сенсорных нервов), нежели аксонопатии (отсутствие зависимости снижения амплитуды ПД от уровня гликемии).

Исследуемые клинико-лабораторные показатели и данные ЭНМГ были проанализированы у носителей различных генотипов генов *SOD2*, *SOD3*, *ALR1B1*, *CAT*, *ACE*, *ApoE*.

Выявлено, что носительство аллели А гена *SOD2* увеличивало риск развития СД 2 типа в 1,2 раза ($OR=1,22$, 95% ДИ 1,0–1,51, $\chi^2=4,01$, $p=0,045$). Взаимосвязи между нарушением нервного ответа и проводимости нервных волокон и V16A полиморфизмом гена *SOD2* не установлено.

Отмечено увеличение балла НДС у носителей генотипа VV гена *SOD2* мужского пола по сравнению с носителями генотипов VA и AA ($H=8,22$, $p=0,016$, $z_{VV/VA}=2,53$, $z_{VV/AA}=2,63$); таких данных у женщин не получено.

При сравнительном анализе показателей ЭНМГ в группах с генотипами GG, GA и AA полиморфизма G172A гена *SOD3* выявлено, что СРВ по n. suralis обеих нижних конечностей достоверно выше в группе с генотипом AA, $p<0,05$. У пациентов с генотипом GG отмечена тенденция к снижению СРВ по n. peroneus, n. suralis и n. peroneus superficialis по сравнению с носителями остальных генотипов, статистически значимы различия по n. suralis, $p<0,05$. Это может свидетельствовать о более выраженных признаках дистальной нейропатии при СД 2 типа у носителей генотипа GG гена *SOD3*.

По данным литературы носители гомозиготного генотипа GG характеризуются сниженным уровнем активности фермента супероксиддисмутазы 3 и более подвержены развитию окислительного стресса [Dong X., 2014], возникающего в результате дисбаланса образования свободных радикалов и слабости антиоксидантной системы и играющего немаловажную роль в развитии нейрососудистых осложнений при СД 2 типа [Строков И. А., 2014; Strokov I. A., 2003]. Этим можно объяснить ассоциативную связь генотипа GG гена *SOD3* с развитием нарушения проводимости по нервным волокнам нижних конечностей при СД 2 типа. Генотип AA, более распространенный в европейской популяции, можно считать «защитным» относительно развития периферической нейропатии.

В группах с генотипами CC, CT и TT полиморфизма C106T гена *AKR1B1* баллы НДС и TSS не имели статистически значимых различий. У пациентов с гетерозиготным генотипом CT гена *AKR1B1* отмечались более высокие значения CPB и амплитуд потенциала действия по n. peroneus, n. suralis и n. peroneus superficialis. Статистически значимыми были различия CPB и амплитуд ПД по n. suralis, а также M-ответ n. peroneus, $p < 0,05$.

У носителей различных генотипов гена *CAT* не выявлено значимых различий клинико-лабораторных показателей. Результаты нейросенсорного тестирования (баллы НДС, TSS) и нейрофизиологического обследования не имели различий в группах с генотипами CC, CT и TT гена *CAT*, что не подтверждает ассоциации полиморфизма C1167T гена *CAT* с ДПН.

У носителей различных генотипов гена *ApoE* (полиморфизм $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$) не выявлено значимых различий лабораторных показателей крови, результатов нейросенсорного тестирования (НДС, TSS), нейрофизиологического обследования (показатели ЭНМГ). Это может косвенно свидетельствовать об отсутствии ассоциации аллели $\epsilon 4$ с состоянием периферических нервных волокон у пациентов с СД 2 типа.

В то же время анализ изученных показателей лабораторных и инструментальных исследований, который проводился в группах с различными генотипами I/D полиморфизма гена *ACE*, позволил выявить некоторые закономерности. Пациенты с генотипом ID имели статистически значимо лучшие показатели HbA_{1c}, в то время как носители генотипа DD показали низкий уровень компенсации диабета, $p < 0,05$. Данные представлены на рисунке 2.

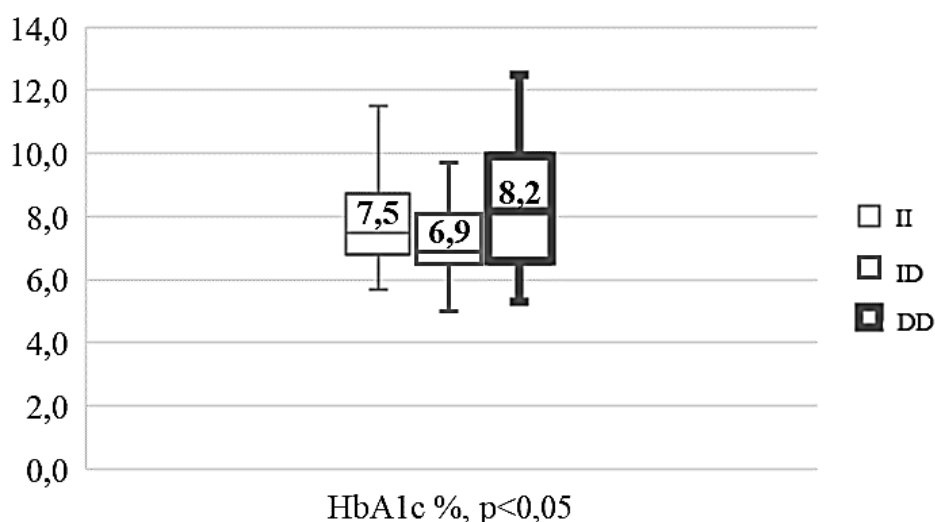


Рисунок 2. – Анализ уровня HbA1c у носителей различных генотипов гена ACE

Наши данные сопоставимы с результатами некоторых зарубежных исследований, где была показана ассоциация носительства DD генотипа с более высокими уровнями глюкозы крови [Ohishi O., 2000; Huang X. H., 1998]. В исследовании, выполненном в Испании, при изучении ассоциации I/D полиморфизма гена ACE было обнаружено, что гетерозиготный генотип ID выступает в качестве защитного фактора при развитии ДПН у пациентов с СД 2 типа [Ali O., 2013]. Данную ситуацию можно объяснить тем, что у носителей генотипа DD отмечается более высокий уровень ангиотензинпревращающего фермента, необходимого для превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Последний совместно с альдостероном вызывает резистентность к инсулину на клеточном уровне вследствие изменения ответа на инсулин и возникновения окислительного стресса. В результате это ведет к снижению транспорта глюкозы в клетку.

Среди носителей гетерозиготного генотипа ID пациенты со значениями HbA1c $\leq 7\%$ составили более половины обследованных (53,4%). В группах носителей гомозиготных генотипов II и DD преобладали пациенты с высокими значениями HbA1c и глюкозы плазмы. Вероятность наличия гетерозиготного ID генотипа гена ACE у пациентов в группе с рекомендованными значениями гликемии (по уровню HbA1c, глюкозы плазмы) в 2,22 раза выше, чем гомозиготных генотипов (ОШ=2,22; 95% ДИ 1,57–3,14; $\chi^2=6,8$, $p=0,009$).

Помимо генетических различий, пациенты в группах с различным уровнем гликемии были достоверно различимы по уровню триацилглицеридов, ИМТ и ОТ, баллам НДС и TSS, $p<0,05$.

С целью выявления факторов, влияющих на развитие гипергликемии и, как следствие, на возможное развитие ДПН, был проведен анализ множественной логистической регрессии. За независимые переменные были приняты генотип гена ACE, где гомозиготы с генотипами II и DD были

закодированы как «1», а гетерозиготы ID – «0», а также числовые значения ИМТ, ОТ, уровня триацилглицеридов и длительности СД 2 типа в годах.

Для построения множественной логистической регрессии использовалась программа SPSS Statistics. Влияющими факторами были признаны длительность СД 2 типа ($B=0,094$, $p=0,027$), ИМТ ($B=0,117$, $p=0,004$) и генотип гена ACE ($B= -1,227$, $p=0,011$); $\chi^2=22,894$, $p<0,001$.

На основании модели логистической регрессии вероятность ретроспективной оценки развития гипергликемии у пациентов с СД 2 типа составляет 74%. Для этого следует использовать следующее уравнение:

$$P = e^z / (1 + e^z),$$

где $z = -3,451 + 0,094 \times \text{Известная длительность СД 2 типа} + 0,117 \times \text{ИМТ} - 1,227 \times \text{генотип гена ACE (II, DD или ID)}$.

Генотипы гомозигот II и DD шифруется 1, гетерозиготы ID – 0.

Чувствительность модели (Se , или доля истинно положительных случаев) составила 86,7%. Специфичность модели (Sp , или доля истинно отрицательных случаев) составила 73,3%. Работоспособность построенной модели была подтверждена с вероятностью 80%.

При анализе данных ЭНМГ в группах с различными генотипами гена ACE отмечено, что CPB по моторным волокнам *n. peroneus* имеют тенденцию к снижению у носителей DD генотипа. CPB и амплитуды потенциала действия по сенсорным волокнам *n. suralis* и *n. peroneus superficialis* не имели значимых различий, $p>0,05$.

У всех включенных в исследование пациентов были определены клеточно-молекулярные показатели: лейкоциты периферической крови с признаками апоптоза, микроядрами и распределение лейкоцитов по фазам клеточного цикла. Нами обнаружена прямая корреляционная связь умеренной степени ($r=0,54$ при $p<0,001$) между уровнем апоптоза лейкоцитов периферической крови и количеством клеток с микроядрами. Так как одним из путей образования микроядер является апоптоз, количественная оценка микроядер может служить косвенной характеристикой апоптоза. Это подтверждает, что уровень апоптоза и количество клеток с микроядрами – два взаимосвязанных маркера патологических изменений в организме. При сравнительном анализе доли лейкоцитов с признаками апоптоза и микроядрами в основной и контрольной группах значимых различий получено не было, $p>0,05$.

Для изучения динамики клеточной гибели при прогрессировании СД, клеточно-молекулярные показатели сравнивались у пациентов с длительностью СД 2 типа до 10 лет (группа А) и 10 лет и более (группа Б). Установлено, что

доля лейкоцитов периферической крови с признаками апоптоза нарастает при увеличении длительности СД 2 типа, при этом отмечается тенденция к относительному росту доли клеток в S-фазе клеточного цикла. Как показано на рисунке 3, при сравнении изучаемых показателей в группах А и Б получены достоверные различия: доля лейкоцитов с признаками апоптоза при длительности СД 2 типа до 10 лет составила 2,8 (1,9–4,7)% против 3,7 (2,1–6,0)%, ($p=0,026$) у пациентов с длительностью СД 2 типа 10 лет и более.

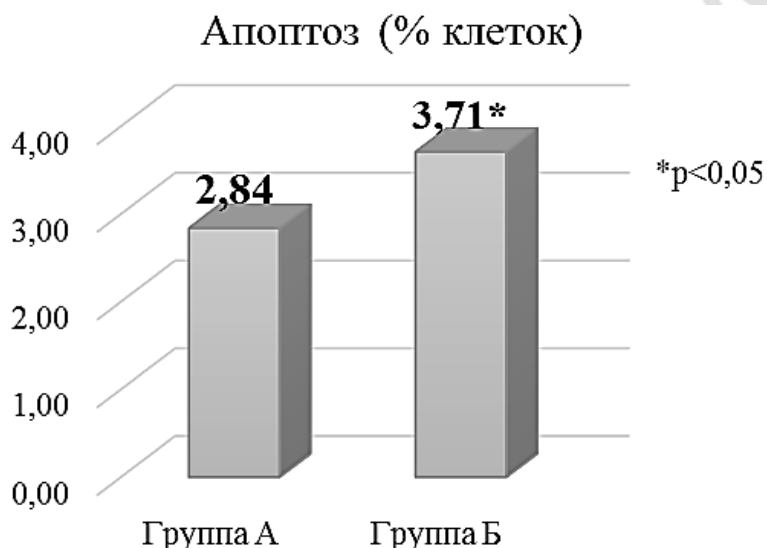


Рисунок 3. – Сравнительный анализ уровня апоптоза лейкоцитов периферической крови в группах А (длительность СД 2 типа до 10 лет) и Б (длительность СД 2 типа 10 лет и более)

Доля лейкоцитов с признаками апоптоза и микроядрами, а также распределение всех лейкоцитов периферической крови по фазам клеточного цикла у пациентов с СД 2 типа существенным образом не зависят от наличия или отсутствия ДПН.

Доля лейкоцитов периферической крови с признаками апоптоза и микроядрами при СД 2 типа не зависит от особенностей генотипов генов *SOD2*, *SOD3*, *ALR1B1*, *CAT*, *ACE*, *ApoE*. Однако распределение по фазам клеточного цикла при некоторых генотипах имело особенности.

Носители гомозиготного генотипа GG гена *SOD3* имели статистически значимо меньшее количество клеток в состоянии митоза или подготовки к митозу относительно пациентов с генотипами AG и AA, $p=0,014$. Носители гетерозиготного генотипа СТ гена *AKR1B1* имели относительно большее количество лейкоцитов в S-фазе за счет уменьшения количества клеток фазы G1/G0, статистически значимое при сравнении с носителями гомозиготного генотипа CC, $p=0,033$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Увеличение уровня HbA_{1c} отрицательно коррелировало со скоростями распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам нервов нижних конечностей, $p < 0,05$. Обратная корреляционная связь выявлена также между скоростями распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам нервов и глюкозой плазмы, $p < 0,05$. М-ответ моторных волокон и амплитуды потенциала действия сенсорных волокон не зависели от уровня гликемии и HbA_{1c} , $p > 0,05$. Таким образом, выявлено, что гипергликемия в большей степени оказывает влияние на процесс демиелинизации, нежели аксонопатии [1, 8, 10].

2. Вероятность наличия гетерозиготного ID генотипа гена *ACE* у пациентов с СД 2 типа с $HbA_{1c} \leq 7\%$ и глюкозой плазмы $\leq 7,2$ ммоль/л (рекомендованные ESC/EASD значения гликемии для снижения риска микроангиопатий) в 2,22 раза выше, чем гомозиготных генотипов II и DD (ОШ=2,22; 95%ДИ 1,57–3,14; $\chi^2=6,8$, $p=0,009$). У пациентов с гомозиготным генотипом DD отмечены наиболее высокие значения HbA_{1c} и глюкозы плазмы, $p < 0,05$. На уровень гликемии при СД 2 типа также влияют длительность заболевания, ИМТ. Построенное на основании данных факторов уравнение логистической регрессии позволяет с 74% вероятностью ретроспективно оценить риск развития высокой гипергликемии у пациентов с СД 2 типа [8, 11, 13, 14].

3. При анализе показателей электронейромиографии у носителей различных генотипов всех изученных генов статистически значимые электронейромиографические различия были обнаружены при сравнении генотипов GG, GA и AA гена *SOD3*, генотипов CC, CT и TT гена *AKR1B1* и генотипов II, ID и DD гена *ACE*. При сравнительном анализе показателей ЭНМГ у носителей генотипов GG, GA и AA полиморфизма G172A гена *SOD3* выявлено, что CPB по n. suralis обеих нижних конечностей достоверно выше у пациентов с генотипом AA, $p < 0,05$. У пациентов с генотипом GG отмечена тенденция к снижению скоростей распространения возбуждения по n. peroneus, n. suralis и n. peroneus superficialis по сравнению с носителями остальных генотипов, статистически значимые различия получены по n. suralis ($p < 0,05$) [2, 8, 9, 15].

4. У пациентов с гетерозиготным генотипом CT гена *AKR1B1* отмечались более высокие значения скоростей распространения возбуждения и амплитуд потенциала действия по n. peroneus, n. suralis и n. peroneus superficialis, что может косвенно указывать на протективное значение гетерозиготного генотипа CT на развитие дистальной полинейропатии при СД 2 типа. Статистически

значимыми были различия скоростей распространения возбуждения и амплитуд потенциала действия по n. suralis, а также М-ответы n. peroneus, $p < 0,05$ [4].

5. Выявлено, что рост доли лейкоцитов периферической крови с признаками апоптоза и, как следствие, тенденция к относительному нарастанию доли клеток в S-фазе клеточного цикла отмечается при увеличении длительности СД 2 типа. Однако доля клеток с повреждениями ДНК (признаки апоптоза, клетки с микроядрами) и распределение лейкоцитов периферической крови по фазам клеточного цикла при СД 2 типа существенным образом не различаются у пациентов с наличием или отсутствием дистальной полинейропатии. Уровень лейкоцитов с повреждениями ДНК при СД 2 типа не зависит от особенностей генотипов генов *ACE*, *SOD2*, *SOD3*, *CAT*, *AKR1B1*, *ApoE* [5, 6].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для определения риска развития более высоких уровней гипергликемии у пациентов с СД 2 типа рекомендуется использовать построенное уравнение, основанное на определении генотипа I/D полиморфизма гена *ACE*, длительности СД и ИМТ.

2. В учебном процессе вузов медико-биологического профиля по дисциплинам «Эндокринология», «Внутренние болезни», «Неврология» «Генетика», «Биология» при изучении патогенетических механизмов дистальной полинейропатии при СД 2 типа рекомендуется использовать:

– доказательства связи гипергликемии с процессами демиелинизации волокон нервов нижних конечностей при отсутствии такой связи с процессами аксонопатии при СД 2 типа;

– установленные доказательства ассоциации генотипа GG гена *SOD3* с нарушением проводимости нервных волокон и нервного ответа у пациентов с СД 2 типа;

– полученные сведения о связи процессов апоптоза с длительностью СД 2 типа.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в научных журналах**

1. Чак, Т. А. Патология нейрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т. А. Чак // Лечеб. дело. – 2013. – № 3. – С. 65–70.
2. Чак, Т. А. Генетические аспекты сахарного диабета 2 типа / Т. А. Чак // Лечеб. дело. – 2014. – № 6. – С. 58–63.
3. Чак, Т. А. Нерешенные вопросы коррекции нейрососудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа / Т. А. Чак // Лечеб. дело. – 2014. – № 1. – С. 59–63.
4. Ассоциация полиморфизмов генов альдозоредуктазы и каталазы с диабетической сенсомоторной полинейропатией / Т. А. Чак, Е. А. Павлющик, А. В. Хапалюк, В. Ю. Афонин, В. Н. Сорокина // Мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 105–109.
5. Оценка гибели клеток периферической крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т. А. Чак, В. Н. Сорокина, Е. А. Павлющик, М. В. Анисович, А. В. Хапалюк, В. Ю. Афонин, И. К. Билодид, С. А. Черенкевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2015. – № 2. – С. 55–59.
6. Оценка молекулярно-биологических показателей лейкоцитов периферической крови пациентов с дистальной сенсомоторной нейропатией при сахарном диабете 2-го типа [Электронный ресурс] / Т. А. Чак, В. Н. Сорокина, Е. А. Павлющик, М. В. Анисович, А. В. Хапалюк, В. Ю. Афонин, И. К. Билодид, С. А. Черенкевич // Междунар. эндокрин. журн. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/41385#prettyPhoto>. – Дата доступа: 21.01.2016.
7. Связь полиморфизма T1183C супероксиддисмутазы SOD2 с метаболическим синдромом / Е. А. Павлющик, В. Ю. Афонин, Т. А. Чак, В. Н. Сорокина, А. В. Хапалюк // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 27–35.
8. Взаимосвязь гена ангиотензинпревращающего фермента и нейрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / Т. А. Чак, Е. А. Павлющик, А. В. Хапалюк, В. Ю. Афонин, Т. П. Павлович, Ю. С. Теплоухова // Лечеб. дело. – 2017. – № 1. – С. 29–35.
9. Электронейромиография у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при различных генотипах генов супероксиддисмутазы / Т. А. Чак, Е. А. Павлющик, А. В. Хапалюк, В. Ю. Афонин // Мед. журн. – 2017. – № 4. – С. 123–126.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

10. Чак, Т. А. Показатели электронейромиографии при различных уровнях гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т. А. Чак // Новые исследования молодых ученых – 2017 : сб. рец. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2017. – С. 102–106.

11. Чак, Т. А. Риск микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа при различных генотипах гена ангиотензинпревращающего фермента / Т. А. Чак // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы IX Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 мая 2017 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2017. – № 2. – С. 240.

Тезисы докладов

12. Чак, Т. А. Предикторы развития нейрососудистых осложнений сахарного диабета [Электронный ресурс] / Т. А. Чак // Актуальные проблемы современной медицины 2013 : сб. тез. докл. 67-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Минск, 22–24 апр. 2013 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2013. – Режим доступа: http://sno.bsmu.by/sborniki/sborniki_sno_bgmu/sborniki_tezisov_aprsm/sbornik_tezisov_aprsm_2013.pdf. – Дата доступа: 02.04.2014.

13. Чак, Т. А. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с риском микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа [Электронный ресурс] / Т. А. Чак, Е. А. Павлющик // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016 : сб. тез. докл. LXX Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 19–21 апр. 2016 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2016. – С. 1470–1471. – Режим доступа: <http://sno.bsmu.by/sborniki/aprsm.pdf>. – Дата доступа: 05.09.2016.

14. Чак, Т. А. Взаимосвязь I/D полиморфизма гена ACE и уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [Электронный ресурс] / Т. А. Чак, Е. А. Павлющик // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017 : сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 17–19 апр. 2017 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2017. – С. 1794. – Режим доступа: http://sno.bsmu.by/sbornik_tezisov_APSM-2017.pdf. – Дата доступа: 20.06.2017.

15. Чак, Т. А. Показатели электронейромиографии нижних конечностей у носителей различных генотипов I/D полиморфизма гена ACE при сахарном диабете 2 типа [Электронный ресурс] / Т. А. Чак, Е. А. Павлющик // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017 : сб. тез. докл. LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 17–19 апр. 2017 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2017. – С. 1795. – Режим доступа: http://sno.bsmu.by/sbornik_tezisov_APSM-2017.pdf. – Дата доступа: 20.06.2017.

Чак Таццяна Анатольеўна

Клініка-метабалічныя, генетычныя і клетачна-малекулярныя характарыстыкі дыстальнай полінейрапатыі пры цукровым дыябеце 2 тыпу

Ключавыя словы: цукровы дыябет 2 тыпу, дыстальная дыябетычная полінейрапатыя, гены-кандыдаты ўскладненняў дыябету, апаптоз лейкацытаў перыферычнай крыві, мікראдзерны тэст.

Мэта даследавання: пашырэнне магчымасцяў ранняй дыягностыкі дыябетычнай дыстальнай полінейрапатыі на аснове аналізу ўзаемаадносін клініка-метабалічных, электранейраміяграфічных, генетычных і клетачна-малекулярных характарыстык у пацыентаў з цукровым дыябетам 2 тыпу.

Метады даследавання: генатыпіраванне, праточная цытаметрыя, нейрасенсорнае тэсціраванне, электранейраміяграфія, біяхімічнае даследаванне крыві.

Вынікі. Упершыню комплексна прааналізаваны паліморфныя маркеры генаў ALR1B1, CAT, SOD2, SOD3, ACE і ApoE ў пацыентаў з ЦД 2 тыпу пры ДПН у выбарцы беларускай папуляцыі. Выяўлена асацыятыўная сувязь палімарфізму I / D гена ACE з узроўнем гіперглікеміі ў пацыентаў з ЦД 2 тыпу. Вызначана асацыятыўная сувязь палімарфізму G172A гена SOD3 і палімарфізму C106T гена AKR1B1 з паказчыкамі электранейраміяграфіі нерваў ніжніх канечнасцяў пры ЦД 2 тыпу. Устаноўлена залежнасць паміж характарам паражэння нерваў ніжніх канечнасцяў пры электранейраміяграфіі і паказчыкамі глікіраванага гемаглабіну. Упершыню ацэнены клетачна-малекулярныя паказчыкі крыві, вызначаны метадам праточнай цытаметрыі ў пацыентаў з ЦД 2. Адзначана ўзрастанне долі лейкацытаў перыферычнай крыві з прыкметамі апаптоза і клетак у S-фазе клетачнага цыкла ў пацыентаў з ЦД 2 тыпу па меры павелічэння працягласці захворвання. У носьбітаў генатыпу CT гена AKR1B1 выяўлена павелічэнне клетачнай праліферацыі лейкацытаў перыферычнай крыві пры ЦД 2 тыпу.

Галіна прымянення: эндакрыналогія, тэрапія.

РЕЗЮМЕ**Чак Татьяна Анатольевна****Клинико-метаболические, генетические и клеточно-молекулярные характеристики дистальной полинейропатии при сахарном диабете 2 типа**

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дистальная диабетическая полинейропатия, гены-кандидаты осложнений диабета, апоптоз лейкоцитов периферической крови, микроядерный тест

Цель исследования: расширение возможностей ранней диагностики диабетической дистальной полинейропатии на основе анализа взаимоотношений клинико-метаболических, электронейромиографических, генетических и клеточно-молекулярных характеристик у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Методы исследования: генотипирование, проточная цитометрия, нейросенсорное тестирование, электронейромиография, биохимическое исследование крови.

Результаты. Впервые комплексно проанализированы полиморфные маркеры генов ALR1B1, CAT, SOD2, SOD3, ACE и ApoE у пациентов с СД 2 типа при ДПН в выборке белорусской популяции. Выявлена ассоциативная связь полиморфизма I/D гена ACE с уровнем гипергликемии у пациентов с СД 2 типа. Определена ассоциативная связь полиморфизма G172A гена SOD3 и полиморфизма C106T гена AKR1B1 с показателями электронейромиографии нервов нижних конечностей при СД 2 типа. Установлена зависимость между характером поражения нервов нижних конечностей при электронейромиографии и показателями гликированного гемоглобина. Впервые оценены клеточно-молекулярные показатели крови, определенные методом проточной цитометрии у пациентов с СД 2 типа. Отмечено возрастание доли лейкоцитов периферической крови с признаками апоптоза и клеток в S-фазе клеточного цикла у пациентов с СД 2 типа по мере увеличения длительности заболевания. У носителей генотипа СТ гена AKR1B1 выявлено увеличение клеточной пролиферации лейкоцитов периферической крови при СД 2 типа.

Область применения: эндокринология, терапия.

SUMMARY

Chack Tatyana Anatolievna

Clinical-genetic and cellular-molecular characteristics of distal polyneuropathy in sugar type 2 diabetes

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic distal polyneuropathy, candidate genes of diabetic complications, apoptosis of peripheral blood leukocytes, micronucleus test

Research objective: expanding the possibilities of early diagnosis of diabetic distal polyneuropathy based on the analysis of the relationship between clinical-metabolic, electroneuromyographic, genetic and cell-molecular characteristics in patients with type 2 diabetes mellitus.

Research methods: genotyping, flow cytometry, neurosensory testing, electroneuromyography, biochemical blood analysis.

Results. Polymorphic markers of ALR1B1, CAT, SOD2, SOD3, ACE and ApoE genes in patients with type 2 diabetes mellitus with DPN in a sample of the Belarusian population were analyzed for the first time. The associative relationship of the I/D polymorphism of the ACE gene with the level of hyperglycemia in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus was revealed. There is an associative relationship between polymorphism G172A of the SOD3 gene, the polymorphism C106T of the AKR1B1 gene and the parameters of electroneuromyography of the lower extremity nerve damage in type 2 diabetes mellitus. Association between the nature of lower extremity nerve damage in electroneuromyography and the parameters of glycated hemoglobin has been established. For the first time, cell-molecular blood counts determined by flow cytometry in patients with type 2 diabetes mellitus were evaluated. There is an increase of the percentage of peripheral blood leukocytes with signs of apoptosis and cells in the S-phase of the cell cycle in patients with type 2 diabetes mellitus with the increase in duration of the disease. Carriers of genotype CT of the AKR1B1 gene showed an increase in cell proliferation of peripheral blood leukocytes in type 2 diabetes mellitus.

Field of application: endocrinology, therapy.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 03.04.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,26. Тираж 60 экз. Заказ 224.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.