

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.379-008.64:577.352.38:575.11

ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ PRO12ALA ГЕНУ PPARG В ПОРУШЕНІ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

*Мокрій В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь М.В.**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна*

Захворюваність на ЦД 2 типу невідносно зростає як в Україні, так і в світовому масштабі. Важкість даної патології визначається кількістю ускладнень, в основі яких лежать процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). На сьогоднішній день, вплив поліморфізму Pro12Ala rs1801282 гену PPARG на окисні та антиоксидантні процеси не викликає жодного сумніву. Нами була вивчена асоціація між цим поліморфізмом та інтенсифікацією ПОЛ і активністю антиоксидантних систем (АОС) у 88 хворих на ЦД 2 типу, з використанням дисперсійного аналізу. У носіїв алелі 12Pro чоловічої статі виявлено вірогідно більшу інтенсифікацію ПОЛ, ніж у жінок, із збільшенням рівня ДК ($p=0,034$) та МДА ($p=0,001$). Зниження ферментативної каталазної ланки АОС у хворих на ЦД 2 типу спостерігалось у випадку генотипу Pro12Pro гену PPARG на 21,7% в порівнянні з гетерозиготами ($F=8,17$; $p=0,005$) та при наявності алелі 12Pro ($F=6,28$; $p=0,013$). Виявлено вірогідно вищу активність АОС у вигляді збільшення рівня б-ТФ ($p=0,016$) та активності каталази ($p=0,034$) серед пацієнтів чоловічої статі, з поліморфізмом Pro12Ala гену PPARG, ніж у гомозигот за алелю 12Pro.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів; антиоксидантна система; цукровий діабет 2 типу; поліморфізм Pro12Ala rs1801282 гена PPARG.

Вступ. В 2014 році рівень захворюваності на цукровий діабет (ЦД) по всьому світі складав 9% серед дорослого населення, а ЦД 2 типу відмічався у 90% хворих на ЦД [1]. Аналогічна тенденція характерна також для України, де на сьогодні нараховується понад 1,3 млн. хворих на ЦД 2 типу, а істинна поширеність захворювання принаймні втричі вища, що підтверджують контрольні епідеміологічні дослідження [2,3].

Однією з найважливіших ланок в патогенезі ЦД 2 типу та його ускладнень вважається окисний стрес, та його прямий наслідок – перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) [4-6].

Доведено, що ЦД 2 типу – це вільно радикальна патологія [7-14]. Актуальність та необхідність прогнозування порушень в системі антиоксидантного захисту обумовлена також тим, що каскад вільно радикальних реакцій запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2 типу та спостерігається недостатність механізмів антиоксидантного захисту [15, 16]. Різка інтенсифікація вільно-радикальних процесів призводить до збільшеного утворення активних форм кисню, результатом чого є розвиток окисного стресу [17-19]. Підвищення рівня вторинного продукту ПОЛ (МДА) при ЦД 2 типу доказане багатьма науковими дослідженнями, навіть було запропоновано використовувати показники МДА, як маркер для ранньої діагностики даної патології [17, 19, 20]. Більше того, результати наукових праць Lamichhane A. демонструють вірогідне

($p<0,001$) збільшення рівня МДА у хворих на ЦД 2 типу з гострим перебігом та наявністю ускладнень [21, 22].

Продукт гена PPARG – основний фактор регуляції диференціації адипоцитів [23], також він сприяє експресії білка, що транспортує жирні кислоти, підвищує експресію і активність ацетил-КоА-синтази, фосфатгліколітизол-3-кинази, збільшує експресію гена адипонектина, транспортера глюкози (GLUT-4), пригнічує експресію гена лептина, бере участь в регуляції білків окисного фосфорилування, інгібує експресію в жировій тканині фактору некрозу пухлин-альфа, що супроводжується зниженням інсулінорезистентності і збільшенням секреції інсуліну в клітинами [24]. Асоціація генетичного поліморфізму rs1801282 гена PPARG з ЦД 2 типу була підтверджена в дослідженнях на фінській, шведській, британській, французькій [25-27], а також російській популяціях [28-30].

Локалізація поліморфізму rs1801282 гена PPARG – Chr.3:12393125 on NCBI Build 37. Сіквенс ділянки, що аналізується AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC[C/G]CAG AAAGCGATTCCTTCACTGATAC, поліморфний кодон CCA/GCA. Такий поліморфізм представляє собою просту нуклеотидну заміну С на G, що призведе до заміни амінокислоти пролін на аланін у 12 положенні білка гамма-рецептору, який активує проліферацію пероксисом (PPARG). Алель С являється предковою, а алель G – мінорною. За даними MAF Source: 1000 Genomes ([№ 4 \(98\) 2016 • Український науково-медичний молодіжний журнал • ISSN 1996-353X • \[www.mmj.com.ua\]\(http://www.mmj.com.ua\)](http://</p></div><div data-bbox=)

www.1000genomes.org/node/506) частота останньої складає $T=0,0703/352$.

Дослідження, проведені на китайській популяції демонструють, що генотип Pro12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG сприяє розвитку окисного стресу, а пацієнти з генотипом Ala12Pro менш схильні до ускладнень ЦД 2 типу [31]. Також на дослідженнях кардіоміоцитів доведено, що клітини з гіперекспресією PPARG, більш стійкі до окисного стресу [32,33]. На сьогоднішній день, вплив поліморфізму rs1801282 Pro12Ala гена PPARG на окисні та антиоксидантні процеси не викликає жодного сумніву. Так нещодавні дослідження Chia-Ter Chao (2016) демонструють зв'язок генотипу Pro12Ala із активністю СОД при захворюваннях нирок ($p<0,028$) [34]. Згідно до наших попередніх досліджень, виявлено зв'язок алелі 12Pro поліморфізму rs1801282 Pro12Ala гена PPARG із захворюванням на ЦД 2 типу [35].

Мета дослідження - вивчити вплив поліморфізму rs1801282 Pro12Ala гена PPARG на інтенсифікацію ПОЛ та активність антиоксидантних систем (АОС) у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи

В даному дослідженні взяли участь 88 пацієнтів з ЦД 2 типу, що були обстежені на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України, згідно Договору про наукову співпрацю від 19 грудня 2015 року.

Оцінку активності ПОЛ визначали за рівнем показників дієнових кон'югатів (ДК) та малонового диальдегіду (МДА). Вміст ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові визначали методом Z. Placer у модифікації В.Б. Гаврилова і співавт. (1983) [36]. Концентрацію МДА визначали за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою та подальшим кількісним визначенням забарвленого продукту на спектрофотометрі «Specord» (Німеччина) [37]. Стан АОС оцінювали за показниками активності супероксиддисмутази (СОД), каталази та вмісту б-токоферолу (б-ТФ). Визначення вмісту б-ТФ проводили за методом J. Вієгу у модифікації Р.Ш. Кисилевич і співавт. (1973), а СОД – методом О.П. Макаревич і співавт. (1983). Для визначення активності каталази використали метод спектро-

фотометричного виміру за М.А. Корольок і співавт. (1998). З метою виділення геномної ДНК були використані реактиви PureLink® Genomic DNA Kits For purification of genomic DNA, виробник INVITROGEN (США). Для аналізу поліморфного ДНК-локусу використовували уніфіковану тест-систему TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology (США). Аналіз даних проводився з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015 p.p.).

Результати та їх обговорення

Як видно з таблиці 1, статистично вірогідного впливу поліморфізму Pro12Ala гену PPARG на рівень ДК та МДА у пацієнтів з ЦД 2 типу не виявлено ($p=0,865$ та $p=0,783$ відповідно).

Мультиплікативна модель дослідження не виявила значимого впливу алелей 12Pro чи 12Ala на рівень ДК у хворих на ЦД 2 типу (табл. 2), окрім підвищення цього показника серед чоловіків з алелю 12Pro, в порівнянні з жінками ($p=0,034$). Рівень МДА, у чоловіків з алелю 12Pro, був на 20,4% вищий ніж у жінок ($p=0,001$), хоча серед пацієнтів з алелю 12Ala такої різниці за статтю не виявлено ($p=0,219$). Аналіз рівня МДА між носіями алелі 12Ala та 12Pro не виявив значимої різниці ($p=0,808$).

Статистично значимого впливу поліморфізму Pro12Ala на активність СОД (табл. 3) у хворих на ЦД 2 типу виявлено не було ($p=0,734$). У хворих з генотипом Pro12Pro, активність каталази була нижча на 21,7%, ніж у випадку Pro12Ala ($F=8,17$; $p=0,005$), така різниця спостерігалась також серед чоловіків ($F=6,48$; $p=0,016$). В результаті дослідження виявлено значуще зниження рівня б-ТФ у чоловіків з генотипом Pro12Pro в порівнянні з генотипом Pro12Ala (на 29,5%; $F=4,93$; $p=0,034$), тоді як, за критерієм Ст'юдента, серед гетерозигот цей показник був вірогідно нижчим у жінок (на 37,5%; $T=2,42$; $p=0,032$).

Статистично значимого впливу алелей на активність СОД та рівень б-ТФ нами виявлено не було (табл. 4). Наявність алелі 12Pro призводила до значущого зниження активності каталази у хворих на ЦД 2 типу ($p=0,013$).

Опубліковані результати дослідження Молодан В.И. та співавт. (2013), свідчать про відсутність асоціативно значимого зв'язку між поліморфізмом Pro12Ala гену PPARG та інтенсифікацією ПОЛ у пацієнтів з гіпертоніч-

Таблиця 1.

Розподіл показників ДК та МДА в залежності від генотипу поліморфізму Pro12Ala гена PPARG у пацієнтів дослідної групи ($M\pm m$)

Генотип гена PPARG (Pro12Ala)	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
ДК, ОД/мл				
Pro12Pro	3.39±0.102	3.58±1.170	3.28±0.127	0.478
Pro12Ala	3.35±0.397	3.82±0.639	3.08±0.510	0.300
P*	0.865	0.625	0.586	–
МДА, мкмоль/г білка				
Pro12Pro	9.59±0.375	10.93±0.648	8.78±0.419	0.103
Pro12Ala	9.95±1.425	11.74±3.126	8.95±1.439	0.813
P*	0.783	0.685	0.878	–

Примітки: * – порівняння між групами за різними поліморфізмами;

** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 2.

Розподіл показників ДК та МДА в залежності від наявності алелі 12Pro або 12Ala у пацієнтів дослідної групи (M±m)

Алель гена PPARG	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
ДК, ОД/мл				
12Pro	3.39±0.074	3.62±0.12	3.26±0.092	0.034
12Ala	3.29±0.37	3.61±0.56	3.08±0.51	0.321
P*	0.698	0.973	0.599	–
МДА, мкмоль/г білка				
12Pro	9.63±0.27	11.04±0.48	8.79±0.29	0.001
12Ala	9.87±1.33	11.24±2.6	8.95±1.44	0.219
P*	0.808	0.908	0.882	–

Примітки: * – порівняння між групами за наявністю алелей гена PPARG;
 ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 3.

Розподіл показників СОД, каталази та б-ТФ в залежності від генотипу поліморфізму Pro12Ala гена PPARG у пацієнтів дослідної групи (M±m)

Генотип гена PPARG (Pro12Ala)	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
СОД, ОД/мл				
Pro12Pro	0.43±0.0211	0.44±0.031	0.42±0.028	0.063
Pro12Ala	0.41±0.062	0.46±0.130	0.38±0.068	0.737
P*	0.734	0.852	0.592	–
Каталаза, мккат/л				
Pro12Pro	22.12±0.746	22.94±1.218	21.61±0.948	0.393
Pro12Ala	28.24±2.988	31.91±5.083	26.18±3.731	0.117
P*	0.005	0.016	0.094	–
α-ТФ, мкмоль/л				
Pro12Pro	8.28±0.367	8.67±0.613	8.06±0.459	0.326
Pro12Ala	9.33±1.068	12.29±1.803	7.68±1.016	0.032
P*	0.283	0.034	0.742	–

Примітки: * – порівняння між групами за різними поліморфізмами;
 ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

Таблиця 4.

Розподіл показників СОД, каталази та б-ТФ в залежності від наявності алелі 12Pro або 12Ala у пацієнтів дослідної групи (M±m)

Алель гена PPARG	Випадки (разом)	Випадки (чоловіки)	Випадки (жінки)	p**
СОД, ОД/мл				
12Pro	0.43±0.015	0.45±0.022	0.42±0.02	0.209
12Ala	0.39±0.059	0.42±0.12	0.38±0.069	0.791
P*	0.514	0.673	0.605	–
Каталаза, мккат/л				
12Pro	22.66±0.56	23.73±0.94	22.02±0.69	0.224
12Ala	27.74±2.83	30.07±4.55	26.18±3.73	0.563
P*	0.013	0.057	0.108	–
α-ТФ, мкмоль/л				
12Pro	8.37±0.25	8.96±0.44	8.02±0.31	0.178
12Ala	9.32±0.99	11.79±1.56	7.68±1.015	0.132
P*	0.285	0.060	0.751	–

Примітки: * – порівняння між групами за наявністю алелей гена PPARG;
 ** – порівняння між чоловіками та жінками у відповідних групах.

ною хворобою ($p > 0,05$) [38]. Отримані нами дані, свідчать про наявність впливу поліморфного маркера Pro12Ala гену PPARG на процеси ПОЛ, який полягає в підвищеній інтенсифікації ПОЛ серед чоловіків, котрі страждають на ЦД 2 типу, із вірогідним збільшенням ДК ($p=0,034$) та МДА ($p=0,001$).

Доведено значуще зниження активності ферментативної каталазної ланки АОС у пацієнтів, що страждають на ЦД 2 типу та мають генотип Pro12Pro гену PPARG на 21,7% в порівнянні з гетерозиготами ($F=8,17$; $p=0,005$). При аналізі мультиплікативної моделі наслідування, носії алелі 12Pro також мали достовірно нижчу активність каталази ($p=0,013$). Виявлено вірогідно вищу активність АОС, у вигляді збільшення рівня б-ТФ та активності каталази серед чоловіків з поліморфізмом Pro12Ala гену PPARG, ніж у носіїв генотипу Pro12Pro ($p=0,016$ та $p=0,034$ для б-ТФ та каталази, відповідно).

Механізм дії продукту гену PPARG не до кінця зрозумілий, але можна припустити, що ліганд-залежна активація цього гену продуктами окислення ненасичених жирних кислот, більше виражена у випадку поліморфізму Pro12Ala, що супроводжується активацією проліферації адипоцитів та пероксисом. Достатня кількість пероксисом забезпечує адекватний синтез каталази у відповідь на надмірне утворення активних форм кисню.

Висновки

1. Наявність алелі 12Pro в поліморфізмі Pro12Ala гену PPARG обумовлює підвищення інтенсифікації ПОЛ у пацієнтів з ЦД 2 типу чоловічої статі.

2. Доведено значуще зниження активності ферментативної каталазної ланки АОС у пацієнтів з ЦД 2 типу, як у випадку поліморфізму Pro12Pro гену PPARG, так і при наявності алелі 12Pro у даному генотипі.

Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження. Дане дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva, World Health Organization, 2014 – p. 14 URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf
2. Паньків, В.І. Шляхи удосконалення тактики надання допомоги хворим на цукровий діабет в амбулаторних умовах (фармакоепідеміологічний підхід) [Текст] / В.І. Паньків // Здоров'я України XXI сторіччя: медична газета. – 2015. – Тематич. №1 березень: Діабетологія. Тиреологія. Метаболічні розлади. – с. 23-24
3. Соколова Л.К., Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача // Укр. мед. часотис. – 2012. – № 1(87). – с. 70-73
4. Попова Т. Н., Азарков А. А., Веревкин А. Н., Интенсивность свободнорадикальных процессов в печени крыс при сахарном диабете 2 типа и введении этифамин // Экспериментальные статьи том 5 – 2013 – № 4 [19] – с.129-134
5. Ishonina O.G., Comparative characteristics of antioxidant status in women with diabetes type 2 of different age groups / Ishonina O.G., Mikashinovich Z.I., Olempieva E.V., Kovalenko T.D. // Adv Gerontol – 2011 – 24[4] – p.645-9
6. Бардымова Т.П., Колесникова Л.И., Петрова В.А., Перекисное окисление липидов, антиоксидантная система у больных сахарным диабетом II типа // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН – 2005 – №6[44]

7. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Коэффициенты окислительного стресса как способ персонализации фармакотерапии в дебюте СД 2 типа // Университет: Медицина и фармакология: электрон. научн. Журн – 2015 – № 1 [14] – URL: <http://7university.com/ru/med/archive/item/1868>

8. Балаболкин М. И., Лечение сахарного диабета и его осложнений.: учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремниевская. // М.: Медицина – 2005

9. Балаболкин М.И., Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. – с. 5-16.

10. Занозина О.В., «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2 типа / О.В. Занозина, Ю.А. Сорокина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // Медицинский альманах. – 2013. – № 6. – с. 167-170.

11. Занозина О. В., Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2 типа. Возможности антиоксидантной терапии: автореф. дис. О.В. Занозина. – Нижний Новгород – 2010.

12. Ланкин В.З., Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, В.А. Труфакин // Новосибирск: АРТА – 2008. – 284 с.

13. Ланкин В.З., Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3, № 1. – с. 60-67.

14. Недосугова Л.В., Окислительный стресс при сахарном диабете типа 2 и возможности его медикаментозной коррекции: дис. д-ра мед. наук: Л.В. Недосугова. – М., 2006. – 375 с.

15. Занозина О.В., Роль окислительного стресса в развитии и прогрессировании поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Возможности антиоксидантной терапии // Международный эндокринологический журнал – 2010 – 7 [31] – с.127-136

16. Bandeira S.M. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity / S.M. Bandeira, G.S. Guedes, L.J. da Fonseca [et al.] // Oxid Med. Cell Longev. – 2012 – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509371/pdf/OXIMED2012-819310.pdf>.

17. Das A. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition with rapamycin improves cardiac function in type 2 diabetic mice: potential role of attenuated oxidative stress and altered contractile protein expression / A. Das, D. Durrant, S. Koka [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2014. – Vol. 289 (7). – p. 4145–4160.

18. Flores-Mateo G. Oxidative stress is associated with an increased antioxidant defense in elderly subjects: a multilevel approach / G. Flores-Mateo, R. Elosua, T. Rodriguez-Blanco [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9 (9). – p. e105881

19. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus / S. Tangvarasittichai // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6 (3). – p. 456-480.

20. Araki E. Oxidative stress: a cause and therapeutic target of diabetic complications / E. Araki, T. Nashikawa // J. of diabetes Invest. – 2010. – Vol. 1 (3). – p. 90-96.

21. Lamichhane A. Malondialdehyde (MDA): an oxidative stress marker in type II Diabetes mellitus with and without complications / A. Lamichhane, S. Prasad, N. Bhaskar [et al.] // Current Trends in Biotechnology and Chemical Research. – 2012. – Vol. 2 (2). – p. 110-112.

22. Mahnaz Zarei, Lipid peroxidation and antioxidant enzymes activity in controlled and uncontrolled Type 2 diabetic patients / Mahnaz Zarei, Zahra Farahnak, Mohammad Javad Hosseinzadeh-Attar, Mohammad Hassan Javanbakht, Payam Hosseinzadeh, Hoda Derakhshanian, Payam Farahbakhsh-Farsi, Mahmoud Djalali // ARYA Atheroscler – 2016 – Vol. 12; Issue 3 – p. 118-123

23. Shan T, Ren Y, Wang Y., Sirtuin affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes // J Anim Sci. 2013 Mar;91[3]:1247-54. doi: 10.2527/jas.2011-5030. Epub 2013 Jan 7. PMID: 23296834

24. The rs11705701 G>A polymorphism of IGF2BP2 is associated with IGF2BP2 mRNA and protein levels in the visceral adipose tissue & a link to type 2 diabetes susceptibility / D.A. Chistiakov [et al.] // The Review of Diabetic Studies. – 2010. Vol. – 9[2]. – P. 105-115.

25. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes / E. Zeggini [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316[5829]. – P. 1336-1341
26. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels / R. Saxena [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316[5829]. – P. 1331-1336.
27. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants / L.J. Scott [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 316[5829]. – P. 1341-1345.
28. Асоціація поліморфних маркерів rs7903146 гена TCF7L2 і rs1801282 гена PPARG [Pro12Ala] з сахарним діабетом 2 типу в Новосибірській області / І.А. Бондарь [и др.] // *Сахарний діабет*. – 2013. – №4. – С. 17-22
29. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сосудистым сахарному диабету 2 типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.01.03. – М., 2010. – 24 с.
30. The PPARGgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects / D.A. Chistiakov [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2010. – Vol. 7[1]. – P. 6-62.
31. Liu L., Pro12Ala polymorphism in the PPARG gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients / L. Liu, T. Zheng, F. Wang, N. Wang, Y. Song, Li M, L. Li, J. Jiang, W. Zhao. // *Diabetes Care* – 2010 ж Jan; 33[1] – P.144-9
32. Ivanova EA, Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery / E.A. Ivanova, A. Parolari, V. Myasoedova, A.A. Melnichenko, Y.V. Bobryshev, A.N. Orekhov // *J Cardiol.* – 2015 – Oct; 66(4) – p. 271-8
33. Costa V, Ciccodicola A., Is PPARG the key gene in diabetic retinopathy? // *Br J Pharmacol.* 2012 – Jan;165[1] – p.1-3
34. Chia-Ter Chao, Interplay between Superoxide Dismutase, Glutathione Peroxidase, and Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Polymorphisms on the Risk of End-Stage Renal Disease among Han Chinese Patients / Chia-Ter Chao, Yen-Ching Chen, Chih-Kang Chiang, Jenq-Wen Huang, Cheng-Chung Fang, Chen-Chih Chang, and Chung-Jen Yen // *Oxid Med Cell Longev.* 2016 – 2016 – ID 8516748
35. Зяблицев С.В., Мокрий В.Я., Асоціація алеля 12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG з цукровим діабетом 2 типу / *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* – 2016 – №3 (55) – с.34-38
36. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И., Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лабораторное дело*. – 1983. – №3. – с.33-36.
37. Гончаренко М.С., Латимова А.М., Метод оценки перекисного окисления липидов // *Лабораторное дело*. – 1985. – №1. – с.60-61.
- Молодан В.И. Изменения провоспалительных и сосудистых маркеров у больных с гипертонической болезнью и ожирением в зависимости от полиморфизма PRO12ALA гена PPARG / В.И. Молодан, Н.В. Ярмыш, Д.В. Молодан // *Кардиология на перекрестке наук: IV Международный конгресс совместно с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии», Тюмень, 22-24 мая 2013 г. : тезисы докладов / Филиал ФГБУ «НИИ Кардиологии» СО РАМН «Тюменский кардиологический центр». – Тюмень, 2013. – с. 191-192.*

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА PRO12ALA ГЕНА PPARG В НАРУШЕНИИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Мокрий В.Я., Зяблицев С.В., Кришталь Н.В.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Заболеваемость сахарным диабетом 2 типа неуклонно растет как в Украине, так и в мировом масштабе. Тяжесть данной патологии определяется количеством осложнений, в основе которых лежат процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ). На сегодняшний день, влияние полиморфизма Pro12Ala rs1801282 гена PPARG на окислительные и антиоксидантные процессы не вызывает никакого сомнения. Нами была изучена ассоциация между полиморфизмом и интенсификацией ПОЛ и активностью антиоксидантных систем (АОС) в 88 больных СД 2 типа, с использованием дисперсионного анализа. У носителей аллели 12Pro мужского пола, выявлено достоверно большую интенсификацию ПОЛ, чем у женщин, с увеличением уровня ДК ($p=0,034$) и МДА ($p=0,001$). Снижение ферментативного каталазного звена АОС у больных СД 2 типа наблюдается в случае генотипа Pro12Pro гена PPARG на 21,7% по сравнению с гетерозиготами ($F=8,17$; $p=0,005$) и при наличии аллели 12Pro ($F=6,28$; $p=0,013$). Выявлено достоверно большую активность АОС в виде увеличения уровня б-ТФ ($p=0,016$) и активности каталазы ($p=0,034$) среди пациентов мужского пола, с полиморфизмом Pro12Ala гена PPARG, чем у гомозигот по аллелю 12Pro.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов антиоксидантная система; сахарный диабет 2 типа, полиморфизм Pro12Ala rs1801282 гена PPARG.

THE VALUE OF POLYMORPHISM PRO12ALA GENE PPARG IN VIOLATION OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

V. Y. Mokrii, S. V. Ziblytsev, M. V. Kryshchal

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Resume. The incidence of type 2 diabetes is increasing in Ukraine and worldwide. The severity of this disease is determined by the number of complications, which are based on lipid peroxidation (LPO). Today, the influence of gene polymorphisms Pro12Ala PPARG on oxidative and antioxidant processes is not in doubt. We studied the association between gene polymorphism Pro12Ala rs1801282 PPARG and intensification of lipid peroxidation and antioxidant systems (AOS) in 88 patients with type 2 diabetes, using analysis of variance. In the 12Pro allele carriers male found probable increased intensification of lipid peroxidation than in women, with increasing levels of DC ($p=0,034$) and MDA ($p=0,001$). Reducing the enzyme catalase level of AOC in patients with type 2 diabetes was observed in the case of genotype Pro12Pro gene PPARG on 21.7% compared with heterozygotes ($F=8,17$; $p=0,005$) and the presence of the allele 12Pro ($F=6,28$, $p=0,013$). Found significantly higher activity of AOC in the form of increasing the level of б-TF ($p=0,016$) and catalase activity ($p=0,034$) among male patients with gene polymorphism Pro12Ala PPARG, than homozygotes for allele 12Pro.

Key words: lipid peroxidation; antioxidant system; type 2 diabetes; polymorphism Pro12Ala rs1801282 of gene PPARG;