

ГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ АДІПОНЕКТИНУ ТА ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОМЕГА-3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Горшунська М. Ю.¹, Караченцев Ю. І.^{1,2}, Кравчун Н. О.², Йенсен Е.³, Атраментова Л. О.², Гладких О. І.², Красова Н. С.², Лещенко Ж. А.², Тижненко Т. В.², Опалейко Ю. А.², Почерняєв А. К.², Полторак В. В.²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти;

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

³Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, м. Білтховен, Нідерланди
admin@iper.com.ua

Інсулінорезистентність, дисліпідемія, протромботичний, прозапальний та прооксидативний стани, а також, часто, й ожиріння за центральним типом розподілу являють собою комплексне патогенетичне підґрунтя для розвитку передчасного атеросклерозу (атеросклеропатії) за наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу [1].

Останнім часом активно накопичуються дані як ретроспективних, так і проспективних епідеміологічних досліджень щодо впливу жирнокислотного складу дієти на метаболізм людини з акцентом на ризик розвитку окремих патологій, в першу чергу — серцево-судинної [2]. Дієтичні жирні кислоти, а саме n-3 (або омега-3) поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), такі як ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) та докозагексаєнова кислота (ДГК), привертають особливу увагу в якості профілактичних засобів щодо кардіоваскулярної хвороби (КВХ) та інсулінорезистентності [цит. за 2]. Докозагексаєнова кислота є лігандом рецептора, активованого проліфератором пероксисом PPAR-альфа (α) та PPAR-гамма (γ), а окиснена ЕПК верифікована як потужний регулятор PPAR- α [цит. за 2].

Слід зазначити, що PPAR- γ являє собою ключовий транскрипційний фактор, який є головним регулятором диференціації адипоцитів та контролює багато адипоцитарних генів [3]. Натепер жирова тканина розглядається як головний ендокринний орган, регулюючий метаболізм всього організму, його

запальні та імунні реакції [4, 5]. Ці ефекти опосередковуються рядом молекул (адипокінів), які секретуються адипоцитами та резидентними макрофагами, котрі мігрували до жирової тканини, і діють аутокринними, паракринними або ендокринними шляхами, адаптуючи у такий спосіб метаболічні потоки до кількості накопиченої енергії [4].

Особливу увагу серед цих молекул привертає адипонектин у зв'язку з його доведеними антиатерогенними, інсулінсенситайзерними та антизапальними властивостями [6]. Адипонектин обернено асоційований із розвитком інсулінорезистентності та атеросклерозу [7, 8]. Концентрації адипонектину в сироватці хворих на ЦД 2 типу, ожиріння та ішемічну хворобу серця (ІХС) нижчі порівняно до здорових осіб [9–11]. Сформована думка, що адипонектин діє як головна зв'язуюча ланка між ожирінням, ЦД 2 типу та ІХС [12].

У небезпечних людей з метаболічним синдромом вживання високоочищеної ЕПК (1,8 г/день) протягом трьох місяців збільшувало концентрацію адипонектину до 60% [13]. Наявність зв'язку між вживанням омега-3 ПНЖК та концентраціями адипонектину підтверджується також спостереженням, що рівні ДГК, які є показником поглинання дієтичних ДГК, пропорційні концентраціям адипонектину у людини [14].

Необхідно відзначити повідомлення, що сприятливий вплив вживання омега-3 ПНЖК на рівень циркулюючих форм ади-

понектину у здорових людей та, відповідно, пов'язані з цим позитивні ефекти відносно чутливості до інсуліну та запального процесу, залежать від варіанту гена адипонектину (*ADIPOQ*). Тобто, доведено наявність фізіологічно важливого для реалізації специфічного ефекту омега-3 ПНЖК поліморфізму цього гену у представників білої раси [15]. Доречно зауважити, що ген адипонектину має функціональний PPAR-відповідаючий елемент, який забезпечує базальну транскрипційну активність та опосередковує індуковану тіазолідиндіонами трансактивацію промотора адипонектину [16].

Нами було визначено реабілітуючий вплив вживання омега-3 ПНЖК на новітні складові серцево-судинного ризику у хворих на ЦД 2 типу в стані суб- та декомпенсації [2, 17]. Отримані результати засвідчують покращання провідних характеристик, притаманних діабету, таких як базальна гіперглікемія, підвищені рівні глікованого гемоглобіну та інсулінорезистентність, а також таких вагомих параметрів, пов'язаних з розвитком і прогресуванням серцево-судинної патології, як оксидативний стрес (рівні загального та відновленого глутатіону еритроцитів) та чинники, що мають відношення до

хронічного запалення низької інтенсивності (порушений патерн адипоцитокінів, в першу чергу — знижені циркулюючі рівні загального адипонектину та адипонектину високої молекулярної ваги, як і підвищені — остеопротегерину).

Метою дослідження, що презентується, було визначити, чи впливає наявність однонуклеотидного поліморфізму (ОНП) гена адипонектину *+276 G > T (rs1501299)* на терапевтичну ефективність омега-3 ПНЖК, оцінену за динамікою атерогенного потенціалу, в першу чергу новітніх чинників високого кардіоваскулярного ризику (параметри інсулінорезистентності, прозапального стану та оксидативного стресу, гіпоадипонектинемія) у хворих на ЦД 2 типу.

Інформація щодо зв'язку деяких ОНП гена *ADIPOQ* із модулюванням біохімічних ефектів дієтичних та фармакологічних засобів могла б допомогти у визначенні вразливих популяцій або осіб, які б могли мати вигоду від більш персоналізованих та патогенетично обґрунтованих дієтичних рекомендацій, як і фармакологічної терапії, що ґрунтується, зокрема, на використанні омега-3 ПНЖК. Разом з тим натепер така інформація є дуже обмеженою [15, 18, 19].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою комплексної оцінки ефекту довголанцюгових омега-3 ПНЖК на параметри ЦД 2 типу, включно з біохімічними показниками серцево-судинного ризику, нами було обстежено протягом 3-місячного стаціонарного та амбулаторного лікування в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» 61 хворого на ЦД 2 типу (Ч/Ж: 34/27) (тривалість захворювання — $6,29 \pm 0,67$ років) з обтяженістю ІХС в 35 випадках, гіпертонічною хворобою — в 46 випадках (їх сполучення верифіковано у 32 осіб). Окрім того, діагностовано високий рівень діабетичних мікроангіопатій, зокрема ретинопатії — у 50 випадках.

Антидіабетична терапія включала пероральні цукрознижуючі препарати — сульфаміламіди, бігуаніди або їх поєднання. Крім того, пацієнти з ЦД 2 типу отримували

ли одну капсулу омега-3 ПНЖК на день (препарат Омакор) (одна капсула містить 4 мг α -токоферолу + етилові ефіри омега-3 жирних кислот, а саме, 460 мг ЕПК + 380 мг ДГК) протягом трьох місяців за умов незмінного патерну антидіабетичної терапії.

В доповнення до загальноприйнятого лабораторного дослідження колориметрично, спектрофотометрично та імуноферментно визначали множинні показники, які характеризують оксидативний стрес, антиоксидантний захист та системне запалення (цитокіни, адипоцитокіни та білки гострої фази).

Інсулінорезистентність характеризували за індексом НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [20], чутливість до інсуліну визначали за QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [21].

Кількість загального глутатіону в еритроцитах оцінювали за допомогою комерційних наборів Randox та Ransod (Randox Laboratories Ltd, Велика Британія). Вміст відновленого та окисненого глутатіону в еритроцитах визначали колориметрично. Вільні жирні кислоти (ВЖК) вимірювали за використанням набору Wako Diagnostics (Richmond, VA, США).

Наступні параметри були визначені за використанням імуноферментних методів (ELISA) відповідно до інструкцій виробника: високочутливий С-реактивний протеїн (вчСРП) (Roche Diagnostics, Швейцарія); резистин, остеопротегерин (ОПГ) (RayBiotech, Norcross, GA, США); ретинол-зв'язуючий протеїн 4 (RBP4), фетуїн-А (ICL, Newberg, OR, США); лептин, програнулін, васпін, оментин-1, ліпокалін-2 (Biovendor, Brno, Чеська Республіка); адипонектин загальний та адипонектин із високою молекулярною вагою (ВМВ) (ALPCO Diagnostics, США); інсулін (DRG insulin kit, Німеччина).

ДНК виділяли з лейкоцитів за допомогою іонообмінної смоли ChelexR100. Аналіз поліморфних маркерів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції і поліморфізму довжин рестриктних фрагментів за використанням відповідних праймерів. Визначали одонуклеотидну заміну, локалізовану в 2 інтроні гена адипонектину — ОНП $+276 G > T$

(*rs1501299*). Для визначення поліморфізму гена *ADIPOQ* у хворих на ЦД 2 типу були використані прямий АРМ276F GGCTCTTTTCATCACAGACC і зворотний АРМ276R AGATGCAGCAAAGCCAAAGT праймери та ендонуклеаза *Mva1269I* (*BsmI*) [22]. Одна смуга розміром 196 пар нуклеотидів — контроль рестрикції. На електрофореграмах можуть бути: одна смуга розміром 196 пар нуклеотидів, що відповідає гомозиготному генотипу *TT*, дві смуги 148 і 48 пар нуклеотидів свідчать про гомозиготний генотип *GG*, три 196, 148 і 48 пар нуклеотидів — гетерозиготний генотип *GT*.

Статистичний аналіз проведено за програмним комплексом SPSS, версія 13. Результати подаються як середньоарифметична із статистичною похибкою. Нормальність розподілу кількісних перемінних визначили за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосували непарний двобічний *t* критерій Стьюдента; для порівняння перемінних із вільним розподілом — критерій *U* Манна-Уїтні. Для статистичної оцінки розбіжностей, спостережуваних між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовувався критерій χ^2 (хі-квадрат). Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як було презентовано раніше, досліджений діабетичний загаль в порівнянні з контролем ($n = 21$) характеризувався значущим підвищенням індексу маси тіла (ІМТ), співвідношення обвід талії/обвід стегон (ОТ/ОС), систолічного та діастолічного тиску [2]. У хворих на ЦД 2 типу верифіковані натще гіперглікемія та збільшена концентрація NGSP/НbA_{1c}, наявність гіпертригліцеридемії, гіперінсулінемії, підвищених циркулюючих рівнів ОПГ, ВЖК, НОМА-ІР індексів, встановлено зниження чутливості до інсуліну за показником QUICKI, а також виразне зменшення адипонектинемії (загального та ВМВ-адипонектину). У хворих на ЦД 2 типу були суттєво вищими

рівні RBP4, фетуїну-А, вчСРП та ІЛ-6 в циркуляції. Разом з тим, в досліджених групах значущі відмінності відносно контролю циркулюючих рівнів резистину, васпіну, програнуліну та ліпокаліну-2 не спостерігались (останній склав $48,03 \pm 2,27$ проти $59,06 \pm 3,85$ нг/мл).

Стратифікація діабетичного загалу за генотипом ($+276 G > T$ гена *ADIPOQ*) засвідчила переважання гомозигот *GG* та гетерозигот *GT* в порівнянні з гомозиготами *TT* (відповідно, 27, 21 та 13 осіб). Антропометричні показники в трьох підгрупах, такі як ІМТ та співвідношення ОТ/ОС, верифікували наявність ожиріння та центральний тип відкладення жиру. При цьому макси-

мальний показник ОТ/ОС визначено у гомозигот *TT* порівняно з *GG* та *GT* ($p < 0,1$ та $< 0,05$, відповідно) (див. табл.). У групі гомозигот *TT* констатована тенденція ($p < 0,1$) до більшого віку відносно носіїв

GT та більшої тривалості діабету відносно гомозигот *GG*. Слід наголосити подібні за напрямком зсуви метаболічних параметрів, що характеризували порушення гомеостазу у вихідний період, а саме: дисрегуляцію

Т а б л и ц я

Клінічні та біохімічні характеристики хворих на ЦД 2 типу відповідно генотипам адипонектину в положенні *+276 G > T ADIPOQ* до та після терапії Омакором

Показник	<i>+276 G > T ADIPOQ</i>		
	<i>GG</i>	<i>GT</i>	<i>TT</i>
Вік, роки	53,31 ± 2,06	52,65 ± 1,83	57,73 ± 1,87 ^a
Тривалість діабету, роки	5,24 ± 1,20	6,47 ± 1,00	8,00 ± 1,07 ^b
ІМТ, кг/м ²	32,39 ± 1,31	32,25 ± 1,00	34,05 ± 1,95
ОТ/ОС	0,97 ± 0,01	0,95 ± 0,02	1,05 ± 0,04 ^{AB}
Глікемія натще, ммоль/л			
До терапії	8,98 ± 0,55	8,63 ± 0,66	9,78 ± 0,67
Після терапії	6,77 ± 0,48	6,50 ± 0,68	5,64 ± 0,48 ^b
Зміна (Δ), ммоль/л	-1,70 ± 0,70	-2,70 ± 1,25	-4,78 ± 1,11 ^B
До vs після	$p < 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,0001$
Інсулін, пмоль/л			
До терапії	141,37 ± 17,94	140,50 ± 21,69	95,46 ± 15,52 ^{ab}
Після терапії	98,09 ± 11,77	98,80 ± 11,67	108,33 ± 24,10
Зміна (Δ), пмоль/л	-55,30 ± 24,40	-32,79 ± 28,77	2,00 ± 18,16 ^b
До vs після	$p < 0,05$	$p < 0,1$	
НОМА-IR, ум. од.			
До терапії	9,02 ± 1,45	7,60 ± 1,18	8,84 ± 1,75
Після терапії	4,38 ± 0,48	4,33 ± 0,53	4,07 ± 0,79
Зміна (Δ), ум. од.	-4,90 ± 1,99	-3,27 ± 1,27	-4,53 ± 1,32
До vs після	$p < 0,01$	$p < 0,02$	$p < 0,05$
QUICKI, ум. од.			
До терапії	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,01	0,46 ± 0,02
Після терапії	0,52 ± 0,01	0,52 ± 0,02	0,55 ± 0,03
Зміна (Δ), ум. од.	0,05 ± 0,02	0,06 ± 0,02	0,09 ± 0,03
До vs після	$p < 0,0001$	$p < 0,02$	$p < 0,05$
Загальний адипонектин, мкг/мл			
До терапії	4,75 ± 0,50	5,23 ± 0,64	6,40 ± 0,48 ^B
Після терапії	6,88 ± 0,87	6,38 ± 1,03	6,44 ± 0,74
Зміна (Δ), мкг/мл	2,13 ± 0,95	1,31 ± 0,60	0,04 ± 0,37 ^{AB}
До vs після	$p < 0,05$		
ВМВ адипонектин, мкг/мл			
До терапії	2,47 ± 0,40	2,18 ± 0,43	2,77 ± 0,47
Після терапії	3,14 ± 0,48	2,77 ± 0,55	2,76 ± 0,42
Зміна (Δ), мкг/мл	0,67 ± 0,45	0,63 ± 0,29	-0,01 ± 0,25 ^a
Остеопротегерин, пг/мл			
До терапії	532,44 ± 59,04	411,67 ± 52,39	546,86 ± 116,99
Після терапії	343,75 ± 34,74	320,73 ± 47,66	412,57 ± 63,41
Зміна (Δ), пг/мл	-174,59 ± 79,15	-67,27 ± 60,32	-134,29 ± 104,04
До vs після	$p < 0,01$		

Продовження на наст. стор.

Продовження. Початок на попередній стор.

Показник	+276 G > T ADIPOQ		
	GG	GT	TT
Ліпокалін-2, нг/мл			
До терапії	49,37 ± 3,45	47,11 ± 3,84	46,31 ± 5,51
Після терапії	58,64 ± 6,04	60,37 ± 8,33	48,11 ± 4,57
Зміна (Δ), нг/мл	9,27 ± 6,44	13,26 ± 7,11	1,79 ± 5,44
До vs після	p < 0,05		
Загальний глутатіон, мкмоль/л			
До терапії	1124,85 ± 115,22	955,29 ± 104,35	1149,75 ± 194,23
Після терапії	1445,41 ± 103,61	1336,23 ± 154,20	1155,13 ± 196,62
Зміна (Δ), мкмоль/л	271,35 ± 178,10	380,69 ± 144,67	-22,00 ± 230,00
До vs після	p < 0,05	p < 0,05	
Окиснений глутатіон, мкмоль/л			
До терапії	133,36 ± 17,51	111,00 ± 16,21	195,73 ± 30,01 ^{Ab}
Після терапії	153,00 ± 22,13	188,00 ± 36,63	198,57 ± 51,49
Зміна (Δ), мкмоль/л	17,69 ± 22,93	81,25 ± 37,15	15,80 ± 54,65
До vs після	p < 0,1		
Відновлений глутатіон, мкмоль/л			
До терапії	878,00 ± 93,37	743,71 ± 93,87	791,00 ± 162,38
Після терапії	1139,18 ± 101,65	960,38 ± 134,03	807,63 ± 157,28 ^b
Зміна (Δ), мкмоль/л	232,12 ± 170,24	205,38 ± 97,09	-42,29 ± 170,40
До vs після	p < 0,1		
Тригліцериди, ммоль/л			
До терапії	3,33 ± 0,82	4,03 ± 1,67	3,64 ± 1,13
Після терапії	2,10 ± 0,20 ^a	3,16 ± 0,60	3,14 ± 0,53 ^b
Зміна (Δ), ммоль/л	-0,58 ± 0,32	-0,88 ± 1,25	-0,81 ± 1,27
Загальний холестерин, ммоль/л			
До терапії	6,30 ± 0,34	6,11 ± 0,51	5,98 ± 0,48
Після терапії	6,36 ± 0,34	6,28 ± 0,51	6,43 ± 0,40
Зміна (Δ), ммоль/л	-0,23 ± 0,35 ^a	0,81 ± 0,43	0,20 ± 0,56
ЛПВЩ, ммоль/л			
До терапії	1,00 ± 0,05	1,00 ± 0,07	0,91 ± 0,07
Після терапії	1,10 ± 0,07	1,09 ± 0,12	1,09 ± 0,07
Зміна (Δ), ммоль/л	0,05 ± 0,09	0,10 ± 0,09	0,19 ± 0,07
ВЖК, ммоль/л			
До терапії	0,98 ± 0,11	1,09 ± 0,13	1,14 ± 0,11
Після терапії	0,88 ± 0,08	0,78 ± 0,06	0,74 ± 0,07
Зміна (Δ), ммоль/л	0,01 ± 0,15 ^A	-0,44 ± 0,16	-0,30 ± 0,13
До vs після	p < 0,05	p < 0,01	

Примітка. ^A – p < 0,05 відносно показника групи GT; ^a – 0,05 < p < 0,1 відносно показника групи GT; ^B – p < 0,05 відносно показника групи GG; ^b – 0,05 < p < 0,1 відносно показника групи GG.

глікемічного контролю (суб- та декомпенсація), гіпоадипонектинемію (загальний та ВМВ адипонектин), базальну гіперінсулінемію, інсулінорезистентність за НОМА-IR та знижену чутливість до інсуліну за QUICKI,

гіпертригліцеридемію, зниження антиоксидантного захисту за рівнями загального та відновленого глутатіону. Разом з тим, суттєве зниження рівнів циркулюючого загальної адипонектину було меншим у гомозигот

TT порівняно до гомозигот *GG* ($p < 0,02$), як і виразність базальної гіперінсулінемії ($p < 0,1$ проти *GG* та *GT*).

Слід зазначити вперше виявлене збільшення циркулюючих рівнів такого нещодавно визначеного адипокіну, як ліпокалін-2, виключно у гомозигот *GG* ($p < 0,05$) після терапії Омакором (див. табл.). Отримані дані узгоджуються з концепцією щодо захисної (антизапальної) ролі цього адипокіну та стимулюючого впливу на PPAR- γ -опосередковані процеси [23]. Стосовно інших досліджених параметрів, вказаних в «Матеріалах та методах», діагностована відсутність впливу генетичних варіантів $+276 G > T$ (дані не наводяться).

За аналізом класичних та новітніх чинників кардіоваскулярного ризику слід наголосити високий атерогенний потенціал в трьох підгрупах хворих на ЦД 2 типу, стратифікованих за одонуклеотидним поліморфізмом $+276 G > T$ гена *ADIPOQ*. За цих умов була діагностована виразна дисоціація терапевтичної ефективності трьохмісячного перорального застосування Омакору, що засвідчила зв'язок динаміки досліджених маркерів/чинників високого кардіоваскулярного ризику із генотипом пацієнта (*GG*, *GT* та *TT*) (див. табл.). Так, найбільш виразне покращення короткострокового глікемічного контролю, діагностоване за зниженням гіперглікемії натще, спостерігалось у гомозигот *TT* порівняно з гомозиготами *GG* ($p < 0,02$). Більш того, значуще зниження інсулінорезистентності ($p < 0,05$) за зменшенням базальної гіперінсулінемії було найбільш виразним у гомозигот *GG* та не спостерігалось у гомозигот *TT*. Подібна, залежна від генотипу, диференціація сприятливих біологічних ефектів Омакору ідентифікована стосовно зменшення гіпоадипонектинемії (збільшення загального адипонектину), підвищених циркулюючих рівнів прозапального ОПГ, а також підвищення вмісту в еритроцитах глутатіону (загального та відновленого). Поєднання цих сприятливих змін, що засвідчують зменшення атерогенного потенціалу, було верифіковано виключно у гомозигот *GG*. У цьому зв'язку слід наголосити відсутність статистично значущої позитивної динаміки вищезначених па-

раметрів у гетерозигот *GT* та особливо у гомозигот *TT*. Більш того, у останніх за персистентним характером гіпоадипонектинемії та гіперостеопротегеринемії була визначена відсутність реакції системи антиоксидантного захисту за вмістом в еритроцитах загального та відновленого глутатіону на тлі виразного зменшення глікемії натще ($p < 0,0001$). Слід зазначити, що, незалежно від генетичних варіантів *ADIPOQ*, верифіковано значуще, подібне за виразністю, зниження інсулінорезистентності та підвищення чутливості до інсуліну за розрахунковими індексами, що базуються на використанні двох взаємопов'язаних показників — інсулінемії та глікемії натще (відповідно, індекси НОМА-IR та QUICKI).

Привертає увагу, що достеменно сприятливі ефекти препарату омега-3 ПНЖК Омакору, асоційовані або неасоційовані із генотипом за одонуклеотидним поліморфізмом $+276 G > T$ гена *ADIPOQ*, були верифіковані за відсутності значущої динаміки циркулюючих рівнів загального холестерину, холестерину ЛПВЩ та тригліцеридів. Це могло бути пов'язано з терміном застосування препарату та використаною дозою (три місяці, 1 г/добу), як і з меншою реактивністю даних параметрів ліпідного профілю хворих на ЦД 2 типу до дії препарату. Зокрема, за цих умов терапія Омакором призводила як у гетерозигот *GT*, так і у гомозигот *TT* до значущого ($p < 0,05$ та $< 0,01$, відповідно) зниження високих циркулюючих рівнів ВЖК, котрі являють собою суттєву складову атерогенної дисліпідемії та інсулінорезистентності (див. табл.).

Результати нашого дослідження поглиблюють сучасну уяву щодо участі генетичної складової, а саме одонуклеотидних поліморфних варіантів гена *ADIPOQ*, в реалізації сприятливих біологічних ефектів деяких фармпрепаратів (омега-3 ПНЖК, агоністи PPAR- γ рецепторів) стосовно новітніх чинників/маркерів високого кардіоваскулярного ризику, за включенням інсулінорезистентності, хронічного запалення низької інтенсивності, оксидативного стресу та гіпоадипонектинемії [15, 24, 25].

Так, в інших дослідженнях наявність зв'язку між генетичними варіантами ади-

понектину та чутливістю до інсуліну була визначена у здорових осіб у відповідь на споживання дієти із різним вмістом жиру [15]. Гомозиготи *CC* за ОНП — *11377 C > G* демонстрували значуще більше падіння концентрації глюкози в плазмі під час тесту супресії інсуліну, тобто більшу чутливість до інсуліну після переходу з дієти, багатой насиченими жирними кислотами, до дієти, багатой мононенасиченими жирними кислотами. Разом із тим, ні одна із досліджених перемінних (концентрація адипонектину в плазмі, чутливість до інсуліну) не була асоційована з ОНП — *11426 A > G*, *45 T > G* або *276 G > T*.

В корейській популяції хворих на ЦД 2 типу доведено значення генетичних варіацій гена *ADIPOQ* для метаболічної (глікемічний контроль) та гормональної (рівні адипонектину) відповіді на терапію розіглітазоном [24]. Так, відповідно ОНП *45 T > G* та ОНП *276 G > T*, найменш виразне зниження HbA_{1c} та збільшення циркулюючих рівнів адипонектину після 12-тижневої терапії розіглітазоном спостерігалось у носіїв генотипу *GG* порівняно до інших генотипів. Разом з тим, був відсутній вплив ОНП — *11377* генотипу на виразність реакції на розіглітазон, верифікованої за зменшенням інсулінорезистентності, глюкози крові натще та HbA_{1c} , а також за підвищенням рівнів адипонектину в циркуляції. В протипагу, при оцінці впливу ОНП *+45 T > G* гена *ADIPOQ* на модуляцію терапевтичної ефективності розіглітазону в китайській популяції вперше діагностованих хворих на ЦД 2 типу найменший темп відповіді на терапію розіглітазоном, верифікований як $\geq 20\%$ зменшення рівнів глюкози та $\geq 15\%$ зменшення HbA_{1c} , спостерігався у носіїв *TT* генотипу відносно *TG* та *GG* генотипу (33,93 та 56,41 %, відповідно) [25].

Розходження щодо визначеного *GG* генотипу в локусі *276* гена *ADIPOQ* за наявності ЦД 2 типу як найбільш чутливого для експресії специфічних ефектів фармпрепарату в нашому дослідженні відносно найменш чутливого в корейському [24] вірогідніше всього пов'язано із генетичними відмінностями залучених популяцій.

Таким чином, отримані нами результати

вперше доводять вплив генотипу за локусом *+276 G > T* гена адипонектину на формування терапевтичної ефективності омега-3 ПНЖК щодо зниження атерогенного потенціалу у хворих на ЦД 2 типу за рахунок сприятливого модулювання новітніх чинників/маркерів високого кардіоваскулярного ризику, а саме гіпоадипонектинемії, зниженого антиоксидантного захисту та гіперостеопроTEGERинемії.

Оскільки підвищені циркулюючі рівні ОПГ, нещодавно ідентифікованого цитокіну, асоційовані із ендотеліальною дисфункцією [26], то гальмуючий ефект омега-3 ПНЖК відносно цього показника, верифікований нами у носіїв алелю *G* (локус *+276 G > T* гена *ADIPOQ*), може розглядатися як ангіопротективний та обґрунтовувати терапевтичні переваги дослідженого препарату. Матрична РНК ОПГ ідентифікована в різних тканинах людини за включенням легенів, серця та нирок [27], а збільшені рівні ОПГ в плазмі, як вважають, віддзеркалюють збільшений вміст ОПГ в атеросклеротичних артеріальних тканинах [28]. Показано, що ОПГ, ключовий чинник в ремоделюванні кісток [27], член родини рецепторів ФНП та рецепторна пастка ліганда — рецепторного активатора транскрипційного фактора $NF-\kappa\beta$ та ліганда, індукуючого пов'язаний із ФНП апоптоз [29], асоціюється із КВХ як в загальній популяції, так і за наявності діабету [30, 31]. Більш того, натеper доведено зв'язок між КВХ та ОПГ у асимптоматичних за КВХ хворих на ЦД 2 типу [32, 33]. Так, підвищені циркулюючі рівні ОПГ у хворих на ЦД 2 типу респондували виразності субклінічного ураження коронарних судин, визначеного за їх кальцифікацією [33], а за результатами 17-річного амбулаторного спостереження ОПГ являє собою сильний та незалежний предиктор кардіоваскулярної захворюваності та смертності хворих на ЦД 2 типу [34].

Доречно наголосити, що сприятливий ефект тіазолідиндіонів на кардіоваскулярну систему (а саме зменшення виразної ішемії міокарда) у хворих на ЦД 2 типу був асоційований із значущим зниженням циркулюючих рівнів ОПГ [35] і може бути пов'язаним із протективною дією активації

PPAR- γ , яка відвертає експресію ОПГ в гладеньком'язових клітинах аорти людини [36] та диференціацію мезенхімальних прекурсорів в остеобластичні клітини [37]. Наведені дані формують уяву про вірогідне зниження тіазолідиндіонами викликаної діабетом диференціації остеобластів в артеріальній стінці та кальцифікації середнього (медіального) шару, можливо через зменшення циркулюючих рівнів ОПГ [36].

Наші знахідки можуть бути клінічно

значущими для верифікації хворих на ЦД 2 типу з очікуваною більшою ефективністю фармакологічних засобів, а саме омега-3 ПНЖК. Вони поглиблюють концепцію щодо ролі генетичної складової, а саме генетичних варіантів гена адипонектину, у формуванні ендотипу метаболічного синдрому, за включенням ЦД 2 типу, та специфічної реактивності вищезначеного загалу щодо нутрієнтних та фармакологічних втручань [15, 18, 19, 24, 25].

ВИСНОВКИ

1. Вперше доведено модулюючий вплив генотипу за поліморфізмом $+276 G > T$ гена адипонектину (*ADIPOQ*) на терапевтичну ефективність препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот (Омакору) у хворих на ЦД 2 типу.
2. У діабетичного загалу існує асоціація алелю *G* (максимальна у гомозигот *GG*) за локусом *276* гена *ADIPOQ* із найбільшою виразністю сприятливої антиоксидантної та інсулінсенси-тайзерної дії дослідженого препарату, верифікована за умов значущого підвищення знижених циркулюючих рівнів антиатерогенного загального адипонектину та зниження підвищених рівнів проатерогенного остеопротегерину.
3. За умов реабілітуючого ефекту Омакору на чутливість до інсуліну у хворих на ЦД 2 типу з дослідженими ге-

нетичними варіантами *ADIPOQ* у гомозигот *TT* верифіковано мінімальну сприятливу дію препарату на динаміку новітніх чинників/маркерів високого кардіоваскулярного ризику. Це засвідчено персистентною відсутністю значущих змін в гіпоадипонектинемії, гіперостеопротегеринемії та зниженому антиоксидантному захисті, діагностованим на тлі найбільш виразного зменшення гіперглікемії натще та підвищених циркулюючих рівнів вільних жирних кислот.

4. Є перспективним генотипування хворих на ЦД 2 типу за одонуклеотидним поліморфізмом $+276 G > T$ гена адипонектину для прогнозування терапевтичної плеiotропної ефективності фармакологічних засобів, специфічна дія яких реалізується із залученням PPAR рецепторів.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Hayden R, Tyagi SC. *Cardiovascul Diabetol* 2003; 2:1-10.
2. Gorshuns'ka MYu. *Probl Endokryn Patologiyi* 2012; 4:126-137.
3. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. *Diabetes* 2001; 50:2094 — 2099.
4. Spiegelman BM, Flier JS. *Cell* 2001; 104(4):531-543.
5. Kershaw EE, Flier JS. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89:2548-2556.
6. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. *Diabetes* 2007; 56:1198-1209.
7. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. *Circulation* 1999; 100:2473-2476.
8. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. *Circulation* 2000; 102(11):1296-1301.
9. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1):79-83.
10. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86(5):1930-1935.
11. Gorshuns'ka MYu, Karachentsev YuI, Krasova NS, et al. *Endokrynologiya* 2007; 12(2):252-261.

12. Goldstein BJ, Scalia R. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89:2563-2568.
13. Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol* 2007; 27:1918-1925.
14. Fernandez-Real JM, Vendrell J, Ricart W. *Clin Chem* 2005; 51:603-609.
15. Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Cruz-Teno C, et al. *J Nutr* 2008; 38:609-614.
16. Iwaki M, Matsuda M, Maeda M, et al. *Diabetes* 2003; 52:1655-1663.
17. Karachentsev Y, Gorshunskaya M, Jansen E, et al. World Diabetes Congress, Dubai, 2011:458.
18. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86:4321-4325.
19. Gable DR, Matin J, Whittall R, et al. *Ann Human Genetics* 2007; 71: 453-466.
20. Matthews, DR, Hosker JP, Rudenski AS. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
21. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85:2402-2410.
22. Reddy MN, Kumar K, Jamil K. *J Mol Biomark Diagn* 2012; 3:1-6.
23. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, et al. *Mol Endocrinol* 2008; 22:1416-1426.
24. Kang ES, Park SY, Kim HJ, et al. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1139-1144.
25. Zhang H, Jia WP, Hu C, et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 11: 2390-2393.
26. Secchiero P, Corallini F, Pandolfi A, et al. *Am J Pathol* 2006; 169(6): 2236-2244.
27. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. *Cell* 1997; 89:309-319.
28. Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. *Diabetologia* 2005; 48:561-568.
29. Emery JG, McDonnell P, Burke MB, et al. *J Biol Chem* 1998; 273: 14363-14367.
30. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86:631-637.
31. Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. *Circulation* 2004; 109:2175-2180.
32. Avignon A, Sultan A, Piot C, et al. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2176-2180.
33. Anand DV, Lahiri A, Lim E, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(9): 1850-1857.
34. Reinhard H, Lajer M, Gall MA, et al. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2561-2566.
35. Sultan A, Avignon A, Galtier F, et al. *Diabetes Care* 2008; 31:593-595.
36. Fu M, Zhang J, Lin Yg, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294(3):597-601.
37. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, et al. *J Cell Biochem* 1999; 74(3):357-371.

ГЕНЕТИЧНІ ВАРІАНТИ АДІПОНЕКТИНУ ТА ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Горшунська М.Ю.¹, Караченцев Ю.І.^{1,2}, Кравчун Н.О.², Йенсен Е.³, Атраментова Л.О.²,
Гладких О.І.², Красова Н.С.², Лещенко Ж.А.², Тижненко Т.В.², Опалейко Ю.А.²,
Почерняєв А.К.², Полтораєв В.В.²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти;

² ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

³ Національний інститут охорони здоров'я та довкілля, м. Білтховен, Нідерланди
admin@iper.com.ua

У 61 хворого на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) визначено одонуклеотидний поліморфізм +276 G > T (rs1501299) гена адипонектину та динаміку атерогенного потенціалу (гормональні та метаболічні параметри інсулінорезистентності, прозапального стану, оксидативного статусу, адипокіні) після щоденного вживання протягом 12 тижнів омега-3 поліненасичених жирних кислот (Омакор) за умов незмінного патерну антидіабетичної терапії. Після лікування у всіх обстежених виявлено зменшення інсулінорезистентності. В той же час статистично значуще підвищення рівнів загального адипонектину, загального глутатіону еритроцитів, як і зниження циркулюючих рівнів інсуліну та остеопротегерину, спостерігалось тільки у носіїв GG-генотипу. Отримані результати свідчать, що генетичні варіанти гена адипонектину здатні впливати на терапевтичну ефективність омега-3 жирних кислот, а саме — на зниження патерну чинників кардіоваскулярного ризику у хворих на ЦД 2 в українській популяції.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, поліморфізм гена адипонектину, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, терапія.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АДИПОНЕКТИНА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Горшунская М.Ю.¹, Караченцев Ю.И.^{1,2}, Кравчун Н.А.², Енсен Э.³, Атраментова Л.А.², Гладких А.И.², Красова Н.С.², Лещенко Ж.А.², Тыжненко Т.В.², Опалейко Ю.А.², Почерняев А.К.², Полторац В.В.²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования;

²ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков;

³Национальный институт охраны здоровья и окружающей среды, г. Билтховен, Нидерланды
admin@ipep.com.ua

У 61 больного сахарным диабетом 2 типа (СД 2) определены однонуклеотидный полиморфизм $+276 G > T$ (*rs1501299*) гена адипонектина и динамика атерогенного потенциала (гормональные и метаболические параметры инсулинорезистентности, провоспалительного состояния, оксидативного статуса, адипокины) после ежедневного приема в течение 12 недель омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омакор) при неизменном паттерне антидиабетической терапии. После лечения у всех обследованных выявлено уменьшение инсулинорезистентности. В то же время статистически значимое повышение уровней общего адипонектина, общего глутатиона эритроцитов, как и снижение циркулирующих уровней инсулина и остеопротегерина, наблюдалось только у носителей *GG*-генотипа. Полученные результаты свидетельствуют, что генетические варианты гена адипонектина способны влиять на терапевтическую эффективность омега-3 жирных кислот, а именно на снижение паттерна факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 в украинской популяции.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет 2 типа, полиморфизм гена адипонектина, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, терапия.

GENETIC VARIANTS OF ADIPONECTIN AND THERAPEUTIC EFFICIENCY OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN PATIENTS TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M. Gorshunskaya¹, Y. Karachentsev^{1,2}, N. Kravchun¹, E. Jansen³, L. Atramentova², A. Gladkikh², N. Krasova², Zh. Leshchenko², T. Tyzhnenko², Y. Opaleiko², A. Pochernyaev², V. Poltorak²

¹Kharkiv Postgraduate Medical Academy;

²SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;

³National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, Netherlands
admin@ipep.com.ua

In 61 type 2 diabetic patients it was defined single nucleotide polymorphism $+276 G > T$ (*rs1501299*) in adiponectin gene and atherogenic potential dynamics (hormonal and metabolic parameters of insulin resistance, a pro-inflammatory state, oxidative status, adipokines) after daily administration for 12 weeks of omega-3 polyunsaturated fatty acids (Omacor) with the constant pattern of antidiabetic therapy. After the treatment, in all the surveyed it was revealed reduction of insulin resistance, while a significant increase in the levels of total adiponectin, total erythrocyte glutathione, as well as reduced levels of circulating insulin and osteoprotegerin were observed only in carriers of *GG*-genotype. These results suggest that genetic variations in the adiponectin gene can affect the therapeutic efficacy of omega-3 fatty acids, namely, to reduce the pattern of cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in a Ukrainian population.

К e y w o r d s: type 2 diabetes mellitus, adiponectin gene polymorphism, omega-3 polyunsaturated fatty acids, therapy.