

повторювані — 18,59 хв, що відповідно дорівнює 1,24 УОТ.

Отже, згідно з отриманими даними і відповідно до мети нашого наукового дослідження, умовна величина трудомісткості для зубного техніка на виготовлення суцільнолітої куксової штифтової вкладки на етапі її моделювання сягає 0,9 УОТ, загальна величина — 1,1 УОТ, а розбірної суцільнолітої штифтової вкладки — 1,24 УОТ.

### Висновки

Зазначені вище показники трудомісткості виготовлення зубними техніками суцільнолітих куксових штифтових вкладок різної конструкції, включаючи і перший етап, який за різних умов може бути і самостійним, дозволять даним фахівцям проводити достатньо обґрунтований облік своєї праці, бути вагомою підставою при проведенні калькуляції, списання відповідних матеріалів, інструментарію, нарахування заробітної платні, а керівникам стоматологічних установ дасть змогу проводити оперативний контроль за виконанням трудового навантаження,

визначати якісні та кількісні показники трудової діяльності цих фахівців.

Методичний підхід до розрахунку умовних одиниць трудомісткості може бути використаний фахівцями в інших галузях стоматології, зважаючи на те, що сьогодні офіційно затверджених норм в Україні немає.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Годованій В. О.* Порівняльна клініко-технологічна оцінка штифтових конструкцій для відновлення коронкової частини зуба / В. О. Годованій : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 «стоматологія». — Львів, 2002. — 20 с.

2. *Жданов В. Є.* Методика застосування куксових вкладок замість стандартних атачменів / В. Є. Жданов, Б. С. Козлов, М. І. Міняйло // Современная стоматология. — 2007. — № 1. — С. 91–93.

3. *Литые культевые вкладки и стандартные активные штифтовые конструкции в сравнительном аспекте* / В. Ф. Макеев, В. А. Годованій, А. И. Годована, С. Л. Прохоров // Современная стоматология. — 2006. — № 2. — С. 144–149.

4. *Нанкали Али.* Использование штифтовой конструкции с кольцевой вкладкой / Али Нанкали // Современная стоматология. — 2006. — № 2. — С. 142–143.

5. *Онопа Е. Н.* Структурные характеристики технических ошибок и осложнений при реставрации дефектов твердых тканей зубов штифтовыми конструкциями / Е. Н. Онопа, Д. С. Павлинов, М. Ю. Макриди // Ин-т стоматологии. — 2007. — № 3. — С. 74–77.

6. *Прохоров С. Л.* Возможности и перспективы применения литых коронково-корневых вкладок с каналом внутри / С. Л. Прохоров // Современная стоматология. — 2007. — № 4. — С. 119–123.

7. *Прохоров С. Л.* Экспериментальное исследование функциональных свойств литых коронково-корневых вкладок / С. Л. Прохоров // Современная стоматология. — 2006. — № 4. — С. 125–130.

8. *Глуштенко В. П.* Использование усовершенствованных литых культевых штифтовых вкладок в клинике ортопедической стоматологии / В. П. Глуштенко, М. И. Сандыков, С. С. Комлев // Современная стоматология. — 2008. — № 5. — С. 61–64.

9. *Чулак Ю. Л.* Особенности микропротезирования дистальных опор со сложным анатомическим расположением корневых каналов / Ю. Л. Чулак // Український стоматологічний альманах. — 2008. — № 6. — С. 19–21.

10. *Про затвердження нормативів надання медичної допомоги та показників якості медичної допомоги* : Наказ МОЗ України № 507 від 28.12.02 р. — К., 2002.

УДК 616.12-008.331.1-092

Л. П. Сидорчук, Ю. В. Урсуляк, Т. В. Казанцева, О. О. Хомко

## РЕВЕРС ЗМІН ОБМІНУ ВУГЛЕВОДІВ ПІД ВПЛИВОМ ТРИВАЛОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Артеріальна гіпертензія (АГ) по праву належить до хронічних неінфекційних захворювань (ХНІЗ), які спричиняють глобальні соціально-економічні втрати населення багатьох країн світу, включаючи й Україну. Саме вони на 82,8 % визначають рівень загальної популяційної смертності нашої

держави і на 62,4 % — смертність населення працездатного віку [1]. Епідемія ХНІЗ значною мірою пов'язана з генетичними особливостями, які реалізуються через спосіб життя індивідуума у тісному зв'язку із навколишнім середовищем. Система державних стратегічних цілей боротьби із

ХНІЗ, у т. ч. і АГ, спрямована на зниження індивідуального ризику за рахунок корекції надмірної маси, боротьби із ожирінням, нормалізації артеріального тиску (АТ), жирового та вуглеводного обмінів [2]. Однак в Україні досліджень, які стосуються генетичних механізмів формування АГ та мета-



болічних порушень, а також їх корекції, проводиться вкрай мало і стосуються вони переважно поліморфізмів I/D гена ангіотензин-конвертуючого ферменту (ACE), A1166C гена ангіотензину II рецептора 1-го типу (AGTR1) та T786C гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Нерозв'язаною залишається проблема низької прихильності хворих на АГ до антигіпертензивної терапії. У зв'язку з цим пошук комбінацій ефективних, метаболічно «нейтральних» препаратів чи способів їх впливу продовжує залишатись актуальним, оскільки ефективність такого лікування не перевищує, за даними одних авторів, 50 % [3], інших — 25–30 % [4]. Причини низької чутливості хворих на АГ до медикаментозної терапії чисельні і значною мірою визначаються індивідуальною фармакогенетикою антигіпертензивних засобів [4–5].

**Мета** роботи — вивчити зміни обміну вуглеводів у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) під впливом фармакогенетично детермінованого лікування залежно від поліморфізму п'яти генів: ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G),  $\beta_1$ -адренорецептора (ADR $\beta_1$ , Arg389Gly) і нуклеарного рецептора пероксисом (PPAR- $\gamma$ 2, Pro12Ala).

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження проводили на базі обласного клінічного кардіологічного диспансеру та міської поліклініки № 1 Чернівців з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964–2000) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень і формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (Чернівці).

У проспективному дослідженні взяло участь 370 хворих на ЕАГ I–III стадій тяжкості, у котрих через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного артеріального тиску (АТ), виміряного відповідно до вимог Європейських товариств кардіології та гіпертензії (ESC/ESH, 2007), перевищувало 140/90 мм рт. ст. [6].

Не включали в дослідження хворих із симптоматичною АГ, суб- і декомпенсованими захворюваннями печінки (рівень АсАТ, АлАТ вище верхньої межі норми втричі), нирок (рівень креатиніну сироватки крові 200 мкмоль/л і вище), ХСН більше II функціонального класу (ФК) NYHA, фракцією викиду (ФВ) ЛШ менше 45 %, суб- і декомпенсованим цукровим діабетом (ЦД), гострим порушенням мозкового кровообігу, порушеннями ритму та провідності високих градацій, психічними розладами, таких, що приймали кортикостероїди та контрацептиви, з гострим коронарним синдромом давністю до 3 міс., гострою серцевою недостатністю, загостренням хронічних запальних процесів чи гострими запальними процесами будь-якої локалізації, у період вагітності чи лактації.

Організація досліджень включала такі періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення та виключення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів АГ; визначення відповідних клінічних і лабораторних показників; у рандомізованому порядку призначення лікування із подальшою корекцією через 2–3 тиж.,

з урахуванням індивідуальної відповіді носіїв генотипів до груп препаратів, тривалість лікування 9–12 міс.; повторний аналіз клінічно-лабораторних показників.

У результаті скринінгу для подальшого обстеження було відібрано 249 осіб. Жінок було 48,4 %, чоловіків — 51,6 %, вік становив у середньому (50,5 $\pm$ 10,4) року. Діагностовано ЕАГ I стадії у 66 (26,5 %) пацієнтів, ЕАГ II стадії — у 114 (45,8 %), ЕАГ III стадії — у 69 (27,7 %). Підвищення артеріального тиску (АТ) 1-го ступеня виявили у 66 (26,5 %) хворих, 2-го ступеня — у 105 (42,2 %), 3-го ступеня — у 78 (31,3 %). Контрольну групу утворили 50 практично здорових осіб, порівнюваних за віком і статтю ( $p>0,05$ ). Хворі проходили комплекс обстежень: ЕКГ у 12 відведеннях, Ехо-КГ, 24-годинне моніторування АТ (ДМАТ), доплерографію сонних артерій, ендотеліязалежну вазодилатацію плечової артерії, загальноклінічні та біохімічні аналізи, імуноферментні та генетичні дослідження, консультації офтальмолога і невропатолога.

Імунореактивний інсулін (IRI) та С-пептид (СП) визначали в плазмі венозної крові імуноферментним методом ELISA KIT за допомогою реактивів фірми DRG (США). Інсулінорезистентність (IP) верифікували відповідно до міжнародних критеріїв [Expert Panel 2001, 2002] за індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) [12–14] як частку від добутку глюкози плазми натще (ммоль/л) і інсуліну плазми натще (мкОд/мл) на 22,5. За нормальні значення приймали: глюкоза плазми натще < 6,1 ммоль/л, IRI 2–25 мкОд/мл, HOMA-IR < 3,0, СП 0,5–3,2 нг/мл [6–8].

Алелі поліморфних ділянок I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS, Pro12Ala гена PPAR- $\gamma$ 2, Arg389Gly гена ADR $\beta_1$  вивча-



ли шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові із подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі "Amply" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гелелектрофорезу, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас (100–1000 bp).

Після пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії впродовж 2–3 тиж. провели поглиблений аналіз результатів терапії залежно від генотипу аналізованих генів [9] і за досягненням адекватного «рівня відповіді» АТ ("responder rate"), відповідно до Європейських рекомендацій [6] чи «цільового рівня» АТ < 140/90 мм рт. ст. [2; 6] виконали фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від I/D поліморфізму гена ACE шляхом призначення фіксованих низькодозових комбінацій аналізованих препаратів, рекомендованих ESC, ESH [6]. Першу групу утворили пацієнти із ЕАГ носії ІІ- (n=42) та І/D-генотипу (n=18), котрим призначали комбінацію гідрохлоротіазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину ІІ (БРА ІІ — Телмісартан); 2-гу групу — хворі з І/D-генотипом (n=34), які отримували ГДХТ і бета1-адреноблокатор (β1-АБ — метопролол, небіволлол, бісопролол чи атенолол); сюди не входили пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) і метаболічним синдромом (МС)); 3-тю групу — хворі з І/D-генотипом (n=50), яким призначали ГДХТ та інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ — раміприл, еналаприл чи периндоприл); 4-ту групу — носії DD-генотипу (n=15), які отримували блокатор кальцієвих каналів (БКК — нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін) і БРА ІІ; 5-ту групу — носії DD-генотипу (n=15), котрим призначали

БКК і β1-АБ; 6-ту групу — носії DD-генотипу (n=27), які отримували БКК і ІАПФ. Пацієнтам рекомендували прийом препаратів один-два рази на добу в індивідуально підібраних дозах. Корекцію доз і кратності прийому, за необхідності, проводили через тиждень застосування комбінацій препаратів (у хворих на ЕАГ ІІІ ст. дози ліків не перевищували рекомендовані, відповідно до інструкцій препаратів). Додатково до базової антигіпертензивної терапії 22 хворим на ЕАГ ІІ ст., 2-го ступеня із загальним холестерином (ЗХС) > 5,0 ммоль/л, холестерином ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ) > 3,0 ммоль/л призначали інгібітор Ко-А редукази аторвастатин у дозі 10 мг/добу ("Lek", Словенія, та "Zentiva", Чехія). Загальний курс терапії становив 9–12 міс., період спостереження — 24–30 міс. Упродовж періоду лікування здійснювали контроль офісного АТ і ЧСС, скарг, ефективності терапії, випадки побічних реакцій препаратів. На початку і наприкінці лікування проводили ДМАТ і комплекс інструментально-лабораторних обстежень. Закінчив лікування 201 пацієнт.

Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії оцінювали відповідно до вітчизняних та Європейських критеріїв товариств кардіології та гіпертензії [2; 6]. Терапію вважали ефективною при досягненні наприкінці спостереження «цільового» офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. чи «адекватного рівня» зниження офісного систолічного і/чи діастолічного АТ (САТ, ДАТ) ≥ 20 і/чи ≥ 10 мм рт. ст. відповідно; зниження плазмового рівня глюкози < 6,1 ммоль/л (ВООЗ, 2003), НОМА-ІР індексу < 3,0 [6–8].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS<sup>®</sup> Excel<sup>®</sup> 2003<sup>™</sup>, Primer of Biostatistics<sup>®</sup> 6.05 та Statistica<sup>®</sup> 7.0 (StatSoft Inc.,

США). Вірогідність отриманих даних на етапі лікування вивчали методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова — Смирнова був близьким до нормального) та дисперсійного аналізу повторних вимірювань; кореляційні зв'язки — за коефіцієнтами Пірсона та рангової кореляції Спірмена; аналіз якісних ознак — за критерієм  $\chi^2$  (при частотах менше 5 — точний тест Фішера), на етапі лікування — за критерієм Мак-Немара. Різницю вважали вірогідною при p < 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Показники плазмового рівня глюкози, СП, ІРІ й індексу НОМА-ІР у хворих на ЕАГ залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено у табл. 1. Групою високого ризику порушення вуглеводного обміну серед хворих на ЕАГ є носії ProPro-генотипу гена PPAR-γ2 (присутність Pro-алеля характеризується вищими рівнями глюкози плазми на 10,2 і 10,9 % відповідно (p < 0,05), а гомозиготне носійство Pro-алеля асоціюється з більшим вмістом СП на 15,7 % (p < 0,05)). Середньодобовий САТ<sub>24</sub> вірогідно позитивно корелює з рівнями ІРІ, глюкози й індексу НОМА-ІР (p ≤ 0,037–0,001) у хворих на ЕАГ із DD-генотипом гена ACE, С-алелем гена AGTR1 (сильніше з СС-генотипом), Т-алелем гена eNOS (сильніше у носіїв ТТ-генотипу), Pro-алелем гена PPAR-γ2 та гетерозиготних пацієнтів за геном ADRβ1. ДАТ<sub>24</sub> вірогідно впливає у хворих із DD-генотипом гена ACE на вміст ІРІ, СП, НОМА-ІР (p < 0,05), у осіб із СС-генотипом гена AGTR1 і ТТ-генотипом гена eNOS на рівень СП (p < 0,05), у носіїв ArgGly-генотипу гена ADRβ1 на концентрацію глюкози, ІРІ та СП (p ≤ 0,025), в обстежуваних із Pro-алелем гена PPAR-γ2 на вміст СП та ІРІ (p < 0,05).



Показники плазмового рівня глюкози, С-протеїну (СП) та інсулінорезистентності у хворих на ЕАГ до лікування залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRB1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala), n=249, M $\pm$ m

Гени	Алелі, n=249	Генотипи, n=249	Глюкоза, ммоль/л	IRI, мкОД/мл	Індекс НОМА	СП, мг/л
Практично здорові, n=20			4,41 $\pm$ 0,36	11,51 $\pm$ 2,81	2,21 $\pm$ 0,35	1,50 $\pm$ 0,16
ACE	I (n=115) 46,18 %	II (n=50) 20,08 %	4,69 $\pm$ 0,22	14,53 $\pm$ 0,80	3,04 $\pm$ 0,23	2,31 $\pm$ 0,17 <sup>p</sup>
		I/D (n=130) 52,21 %	5,54 $\pm$ 0,28 <sup>p</sup>	18,8 $\pm$ 3,14	4,87 $\pm$ 0,49 <sup>p</sup>	2,37 $\pm$ 0,30 <sup>p</sup>
	D (n=134) 53,82 %	DD (n=69) 27,71 %	5,20 $\pm$ 0,34	15,22 $\pm$ 1,18	3,51 $\pm$ 0,33 <sup>p</sup>	2,35 $\pm$ 0,38 <sup>p</sup>
AGTR1	A (n=171) 68,67 %	AA (n=123) 49,40 %	5,04 $\pm$ 0,20	17,50 $\pm$ 2,43	3,98 $\pm$ 0,61	1,98 $\pm$ 0,23
		AC (n=96) 38,55 %	5,49 $\pm$ 0,29 <sup>p</sup>	17,13 $\pm$ 0,90	4,47 $\pm$ 0,52 <sup>p</sup>	2,24 $\pm$ 0,21 <sup>p</sup>
	C (n=78) 31,33 %	CC (n=30) 12,05 %	5,21 $\pm$ 0,27 <sup>p</sup>	20,57 $\pm$ 2,88	4,92 $\pm$ 0,78 <sup>p</sup>	2,53 $\pm$ 0,17 <sup>p*</sup>
eNOS	G (n=161) 64,66 %	GG (n=94) 37,75 %	5,07 $\pm$ 0,28	15,45 $\pm$ 1,02	3,50 $\pm$ 0,35	2,15 $\pm$ 0,36
		TG (n=134) 53,82 %	5,31 $\pm$ 0,24 <sup>p</sup>	18,13 $\pm$ 1,99	4,54 $\pm$ 1,05	2,35 $\pm$ 0,24 <sup>p</sup>
	T (n=88) 35,34 %	TT (n=21) 8,43 %	5,73 $\pm$ 0,35 <sup>p</sup>	16,09 $\pm$ 2,17	4,14 $\pm$ 0,67 <sup>p</sup>	2,40 $\pm$ 0,28 <sup>p</sup>
PPAR- $\gamma$ 2	Ala (n=51) 20,48 %	12Ala (n=15) 6,02 %	5,29 $\pm$ 0,74	16,66 $\pm$ 1,81	3,95 $\pm$ 0,49	2,09 $\pm$ 0,18
		Pro12Ala (n=72) 28,92 %	5,25 $\pm$ 0,21 <sup>p</sup>	18,33 $\pm$ 1,09 <sup>p</sup>	4,45 $\pm$ 0,40 <sup>p</sup>	2,31 $\pm$ 0,14 <sup>p</sup>
	Pro (n=198) 79,52 %	Pro12 (n=162) 65,06 %	7,41 $\pm$ 0,44 <sup>p**</sup>	23,33 $\pm$ 3,26 <sup>p*</sup>	7,72 $\pm$ 1,52 <sup>p**</sup>	2,28 $\pm$ 0,10 <sup>p</sup>
ADRB1	Gly (n=76) 30,52 %	389Gly (n=25) 10,0 %	5,21 $\pm$ 0,32	17,74 $\pm$ 1,47	4,39 $\pm$ 0,68 <sup>p</sup>	2,16 $\pm$ 0,12 <sup>p</sup>
		Arg389Gly (n=102) 41,0 %	5,22 $\pm$ 0,38	17,59 $\pm$ 1,25	4,27 $\pm$ 0,56 <sup>p</sup>	2,36 $\pm$ 0,19 <sup>p</sup>
	Arg (n=173) 69,48 %	Arg389 (n=122) 49,0 %	6,14 $\pm$ 0,64 <sup>p</sup>	18,30 $\pm$ 1,91	5,05 $\pm$ 0,72 <sup>p</sup>	2,64 $\pm$ 0,28 <sup>p*</sup>

Примітка. СП — С-протеїн; IRI — імунореактивний інсулін натще; індекс НОМА — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance; p — вірогідність різниць показників відносно контролю (p<0,05–0,001); \* — вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly) p<0,05–0,001; # — вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly) p<0,05–0,001; n (%) — кількість (відсоток) спостережень за кожним генотипом.

Лікування ГДХТ і БРА II (n=60) впродовж 9–12 міс. сприяло вірогідному зниженню плазмового рівня глюкози, СП, IRI й індексу НОМА-IR у носіїв II генотипу гена ACE на 8,1; 19,9; 15,3 та 20,6 % (p<0,05), у носіїв I/D-генотипу — на 6,5; 23,6 та 25,7 % (p<0,05) відповідно, у пацієнтів із AA-генотипом гена AGTR1 — на 5,4; 6,6; 29,1 та 35,2 % (p<0,05). У носіїв CC-генотипу гена AGTR1 вагомо зменшився рівень СП, IRI й індекс НОМА-IR — на 22,7; 30,7 та 34,9 % (p<0,05) відповідно. Вірогідне зниження плазмового вмісту глюкози та СП виявили у носіїв T-алеля гена eNOS на 10,7 і 20,0 % (p<0,05) та на 7,5 і 28,3 % (p<0,05) відповідно, у носіїв Pro-алеля гена PPAR- $\gamma$ 2

— на 21,6 та 11,2 і 25,4 % (p<0,01) відповідно, у носіїв усіх генотипів гена ADRB1 (p<0,05). Вірогідне зменшення IRI й індексу НОМА-IR спостерігали у пацієнтів із TG-генотипом гена eNOS, усіх генотипів гена PPAR- $\gamma$ , ArgGly-генотипу гена ADRB1 (p<0,05). Терапія ГДХТ і БРА II сприяла досягненню нижче «порогового» рівня глюкози у 51 (85,0 %) осіб проти 43 (71,7 %) до лікування (p=0,041), вірогідно у носіїв ID-генотипу гена ACE (p=0,01). Індекс НОМА-IR після лікування ГДХТ та БРА II досяг нижче «порогового» значення у 50 (83,3 %) осіб проти 31 (51,7 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв II генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, G-алеля

гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma$ 2 і ArgArg-генотипу гена ADRB1 (p<0,006).

У групі пацієнтів, котрі тривало лікувалися ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ (n=34), виявили слабку позитивну динаміку за аналізованими показниками обміну вуглеводів, що вважаємо проявом покращання загального стану периферійної гемодинаміки, функції ендотелію, зниженням вмісту загального холестеролу (ЗХС) тощо. У 2 пацієнтів після терапії ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ спостерігали невірогідне підняття плазмового рівня глюкози в межах 6,1–6,9 ммоль/л, у одного — зростання індексу НОМА-IR вище 3,0.

Фармакогенетично детерміноване лікування ГДХТ та



ІАПФ (n=50) впродовж 9–12 міс. призвело до вірогідного зниження плазмового вмісту глюкози, СП та індексу HOMA-IR у носіїв I/D-генотипу гена ACE на 6,7; 21,5 і 18,5 % (p<0,05) відповідно, у носіїв AlaAla- і ProPro-генотипів гена PPAR- $\gamma$  — на 9,3; 13,4 і 8,5 % (p<0,05) та на 10,3; 24,6 і 16,2 % (p<0,05) відповідно, у носіїв ArgArg-генотипу гена ADR $\beta$ 1 — на 10,6; 16,7 і 11,4 % (p<0,05) відповідно, що вірогідно гірше за зменшення індексу HOMA-IR, ніж при лікуванні ГДХТ і БРА II (p<0,05), однак суттєвіше за зниженням СП і HOMA-IR, ніж при лікуванні комбінацією препаратів ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ (p<0,05). Вірогідно зменшився СП у всіх носіїв генотипів за аналізованими генами (p<0,05), окрім GlyGly-генотипу гена ADR $\beta$ 1. Терапія ГДХТ та ІАПФ сприяла збільшенню частки пацієнтів із плазмовим рівнем глюкози нижче «порогового» до 38 (76,0 %) осіб проти 34 (68,0 %) осіб до лікування (p=0,005): вірогідно у носіїв I/D-генотипу гена ACE, AC-генотипу гена AGTR1, TG-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma$ 2, із пограничною вірогідністю у носіїв ArgArg-генотипу гена ADR $\beta$ 1 (p $\leq$ 0,054). Частота індексу HOMA-IR нижче «порогового» під впливом лікування ГДХТ та ІАПФ не змінилася.

Комбінована терапія БКК і БРА II (n=15) упродовж 9–12 міс. сприяла вірогідному зменшенню усіх аналізованих показників обміну вуглеводів: у носіїв DD-генотипу гена ACE рівень глюкози знизився на 9,8 % (p<0,03), вміст СП та IRI — на 20,0 і 13,5 % (p<0,05) відповідно, індекс HOMA-IR — на 22,3 % (p<0,05), що вірогідно краще, ніж при терапії ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ (p<0,05), і не відрізнялося значно від лікування комбінаціями ГДХТ і БРА II та ГДХТ й ІАПФ (p>0,05). Вірогідне зниження плазмового рівня глюкози, СП, IRI й індексу HOMA-IR виявили в усіх носіїв генотипів за аналізовани-

ми генами (p<0,05). Лікування БКК і БРА II привело до досягнення вмісту глюкози нижче «порогового» рівня у 15 (100,0 %) осіб проти 12 (80,0 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, CC-генотипу гена AGTR1, TG-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma$ 2, ArgArg- і GlyGly-генотипів гена ADR $\beta$ 1 (p $\leq$ 0,006). Індекс HOMA-IR < 3,0 після лікування БКК і БРА II виявили у 12 (80,0 %) осіб проти 4 (26,7 %) до лікування (p=0,025): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma$ 2, ArgArg-генотипу гена ADR $\beta$ 1 (p $\leq$ 0,021).

Під впливом комбінованої терапії БКК і  $\beta_1$ -АБ (n=15) впродовж 9–12 міс. хворих на ЕАГ виявили зниження СП у плазмі крові хворих із CC-генотипом гена AGTR1 на 14,6 % (p<0,05), Pro-алелем гена PPAR- $\gamma$ 2 — на 13,8 і 21,4 % (p<0,05) відповідно, та ArgGly-генотипом гена ADR $\beta$ 1 — на 19,1 % (p<0,05), що вагомніше, ніж при терапії хворих комбінацією препаратів ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ (p<0,05) і невірогідно відрізнялося від лікування БКК і БРА II (p>0,05). Під впливом терапії БКК і  $\beta_1$ -АБ динаміки змін частоти «порогових» рівнів глюкози плазми та індексу HOMA-IR не спостерігали.

Під впливом тривалої комбінованої терапії БКК та ІАПФ (n=27) у носіїв DD-генотипу гена ACE рівні глюкози та СП зменшилися на 5,9 і 22,5 % (p<0,05) відповідно, що було вагомніше від терапії хворих за даним геном комбінацією ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ (p<0,05). Зниження аналогічних показників під впливом терапії БКК та ІАПФ виявили у носіїв TT-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma$ 2 та ArgArg-генотипу гена ADR $\beta$ 1 (p<0,05), які вірогідно не відрізнялися від лікування комбінаціями препаратів із ГДХТ. Терапія БКК та ІАПФ сприяла вірогідному зменшен-

ню СП та IRI у носіїв AA- і CC-генотипів гена AGTR1, TG-генотипу гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR- $\gamma$ 2 та всіх генотипів гена ADR $\beta$ 1 (p<0,05). Лікування БКК та ІАПФ призвело до досягнення плазмового рівня глюкози нижче «порогового» у 23 (85,2 %) осіб проти 20 (74,1 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, AA- і CC-генотипів гена AGTR1, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma$ 2, незалежно від генотипів гена ADR $\beta$ 1 (p $\leq$ 0,044). Індекс HOMA-IR набув значення нижче «порогового» у 18 (66,7 %) осіб проти 16 (59,2 %) до лікування (p<0,001): вірогідно у носіїв DD-генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, Pro-алеля гена PPAR- $\gamma$ 2, ArgGly-генотипу гена ADR $\beta$ 1 (p $\leq$ 0,025).

Зміни показників вуглеводного обміну у хворих на ЕАГ (n=22) під впливом комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування із додатковим призначенням АС наведено у табл. 2. Виявили вірогідне зменшення плазмового рівня глюкози й індексу HOMA-IR у хворих на ЕАГ із базовою комбінацією ГДХТ (БКК) і БРА II та ГДХТ (БКК) та ІАПФ, без вірогідних змін при додатковому застосуванні АС. Вагомо знизився СП у всіх хворих (p<0,05), без вірогідної різниці з базовою терапією. Вірогідно зменшився IRI у пацієнтів, котрі приймали базову ГДХТ (БКК) і БРА II (p<0,02). Вірогідних додаткових змін вуглеводного обміну за додаткового прийому АС не виявлено.

Отже, вірогідну перевагу при лікуванні хворих на ЕАГ у впливі на показники обміну вуглеводів (за зниженням вмісту С-пептиду у плазмі й індексу HOMA-IR) мала комбінація препаратів із ІАПФ і БКК (ГДХТ) та БРА II і БКК (ГДХТ), ніж  $\beta_1$ -АБ і ГДХТ (p<0,05). Фармакогенетично детермінована терапія привела до зростання кількості пацієнтів із плазмо-



**Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії із додатковим призначенням аторвастатину впродовж 9–12 міс. на показники плазмового рівня глюкози, СП та інсулінорезистентності у хворих на ЕАГ, M±m**

Комбінації препаратів	Глюкоза, ммоль/л	СП, нг/мл	IRI, мкОД/мл	Індекс НОМА-IR
Контроль, n=20	4,41±0,36	1,50±0,16	11,51±2,81	2,21±0,35
ГДХТ + БРА II + АС+Л, n=5	4,85±0,34 P <sub>2</sub> <0,01	1,63±0,19 P <sub>2</sub> <0,001	13,79±1,52 P <sub>2</sub> <0,01	2,95±0,40 P <sub>2</sub> =0,005
ГДХТ + β <sub>1</sub> -АБ + АС+Л, n=4	5,06±0,29	1,90±0,21 P <sub>2</sub> <0,05	16,82±1,91	3,81±0,63
ГДХТ + ІАПФ + АС+Л, n=5	4,92±0,36 P <sub>2</sub> <0,05	1,77±0,16 P <sub>2</sub> <0,04	15,50±1,24	3,37±0,53 P <sub>2</sub> <0,05
БКК + БРА II + АС+Л, n=2	4,60±0,22 P <sub>2</sub> <0,01	1,78±0,25 P <sub>2</sub> <0,03	12,80±0,76 P <sub>2</sub> <0,02	2,63±0,27 P <sub>2</sub> <0,03
БКК + β <sub>1</sub> -АБ + АС+Л, n=2	4,95±0,18	1,70±0,08 P <sub>2</sub> <0,01	14,90±1,10	3,34±0,28
БКК + ІАПФ + АС+Л, n=4	4,79±0,31 P <sub>2</sub> <0,04	1,80±0,12 P <sub>2</sub> <0,01	14,87±1,18	3,19±0,45 P <sub>2</sub> <0,05

*Примітка.* СП — С-протеїн натще; АС — аторвастатин; IRI — імунореактивний інсулін натще; індекс НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance; P — вірогідність різниць показників відносно контролю; P<sub>1</sub> — вірогідність різниць показників відносно таких без застосування АС; P<sub>2</sub> — вірогідність різниць показників відносно стану до лікування.

вим рівнем глюкози й індексу НОМА-IR нижче «порогових» на 8,0 і 13,9 % відповідно (p<0,001).

У проведених нами дослідженнях із порушенням вуглеводного обміну асоціювався тільки ProPro-генотип гена PPAR-γ2 і не знайдено такої залежності із I/D поліморфізмом гена ACE, A1166C гена AGTR1, T894G гена eNOS і Arg389Gly гена ADRβ1. Наближені до наших дані були отримані С. Thamer et al. (Німеччина) та у Tanno-Sobetsu Study (Н. Akasaka et al., Японія) за геном ACE (I/D) із пограничним значенням за індексом НОМА-IR у носіїв СС-генотипу (p=0,02) гена AGTR1, що, на думку авторів, впливає на зміну відповіді на ангіотензин II. У Prospective cohort “Women’s Health Study” (D. Conen et al.) також не знайдено взаємозв’язку появи ЦД 2 типу чи ознак МС із поліморфізмом генів ACE, AGTR1, AGT та eNOS. W. H. Kao et al. в Atherosclerosis Risk in Communities Study

(афроамериканці загальної популяції середнього віку) виявили серед носіїв AlaAla-генотипу гена PPAR-γ2 без ожиріння меншу кількість хворих на ЦД 2 типу, нижчий рівень IRI (p=0,001), НОМА-IR (p=0,002), вищим було співвідношення глюкози натще до інсуліну натще (p=0,005), нижчим ДАТ (p=0,02), ніж у носіїв ProPro-генотипу.

Аналогічні отриманим нами асоціації частоти ЦД 2 типу із Pro-алелем виявили А. Tönjes і М. Stumvoll (Німеччина). На противагу нашим даним, британські дослідники (М. R. Abdollahi et al.) встановили зв’язок С-алеля гена AGTR1 (особливо СС-генотипу) з ознаками МС, однак у даному випадку це були особи загальної популяції, а китайські дослідники (А. W. Tso et al.) виявили більш високий глікемічний статус у носіїв ТТ-генотипу гена eNOS (p=0,003), однак це були особи з уже зміненою глюкозотолерантністю. Фінські вчені (S. Muttagui-Tabar et al.) встановили,

що Arg389Gly поліморфізм гена ADRβ1 впливав на рівень IRI (p=0,034) та індекс НОМА-IR (p=0,022) у жінок із ожирінням.

Аналіз змін обміну вуглеводів залежно від поліморфізму генів AGTR1, eNOS, PPAR-γ2 та ADRβ1, а також під впливом фармакогенетично детермінованого лікування зроблено в Україні вперше. За прогнозами експертів, фармакогенетичний підхід є одним із найбільш перспективних на сучасному етапі розвитку практичної медицини [5; 6; 10].

## Висновки

1. Групами високого ризику порушення вуглеводного обміну у хворих на ЕАГ є носії ProPro-генотипу гена PPAR-γ2. Не встановлено чіткої залежності даних порушень від поліморфізмів I/D гена ACE, A1166C гена AGTR1, Arg389Gly гена ADRβ1 і T894G гена eNOS.

2. Фармакогенетично детермінована терапія впродовж 9–12 міс. привела до зростання кількості пацієнтів із плазмовим рівнем глюкози й індексу НОМА-IR нижче «порогових» на 8,0 і 13,9 % відповідно (p<0,001): після ГДХТ і БРА II на 13,3 % (p=0,041) і 31,6 % (p<0,001); лікування ГДХТ і β<sub>1</sub>-АБ та БКК і β<sub>1</sub>-АБ не привело до вірогідної динаміки змін частоти «порогових» рівнів глюкози плазми й індексу НОМА-IR; терапія ГДХТ та ІАПФ сприяла збільшенню частки пацієнтів із плазмовим рівнем глюкози нижче «порогового» на 8,0 % (p=0,005), без вірогідної динаміки за індексом НОМА-IR; після БКК і БРА II — на 20,0 % (p<0,001) і 53,3 % (p=0,025) відповідно; після БКК та ІАПФ — на 11,1 і 7,5 % відповідно (p<0,001).

3. Додаткове призначення аторвастатину до базової фармакогенетично детермінованої терапії не приводить до вірогідно вагомішого зменшення плазмового рівня глюкози, СП, IRI й індексу НОМА-IR у хворих на ЕАГ.



**Перспектива дослідження** полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування хворих на ЕАГ на прогноз серцево-судинних ускладнень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Горбась І. М. Профілактика хронічних неінфекційних захворювань — реальний шлях поліпшення демографічної ситуації в Україні / І. М. Горбась // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 3. — С. 6–11.

2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. — 2009. — № 1. — С. 38–75.

3. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / V. Mooser, D. M. Waterworth, T. Isenhour, L. Middleton

// J. Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 1, Is. 7. — P. 1398–1402.

4. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment / K. Donna Arnett, A. Steven Claasb, P. Stephen // Vasc. Pharmac. — 2006. — Vol. 44, Is. 2. — P. 107–118.

5. Cadman P. E. Pharmacogenomics of hypertension / P. E. Cadman, D. T. O'Connor // Current Opin. Nephrol. Hypertension. — 2003. — Vol. 12. — P. 61–70.

6. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / ESC and ESH Committee // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.

7. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) final report // Circulation. — 2002. — Vol. 106, N 25. — P. 3143–3421.

8. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases on the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart. J. — 2007. — Vol. 7. — P. 6–8.

9. Сидорчук Л. П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л. П. Сидорчук, К. М. Амосова // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 5. — С. 35–51.

10. Ioannidis J. P. A. Limits to forecasting in personalized medicine: an overview / J. P. A. Ioannidis // Int. J. Forecast. — 2009. — Vol. 159. — P. 168–170.

УДК 616-085:616.379-008.64-092:616-056.52:575.191

С. А. Штандель

## СТРУКТУРА ПОПУЛЯЦІЇ ТА СХИЛЬНІСТЬ ДО ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА

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

### Вступ

Відомо, що на поширеність спадкових захворювань впливає структура популяції [1; 2]. Багато в чому завдяки зростанню «генетичного вантажу популяції», збільшується і поширеність багатьох хронічних захворювань [3]. До факторів, що змінюють генні частоти в популяції, належать мутації, добір, міграція, ізоляція та аутбридинг [4]. Аутбридинг обумовлюють поширення кола шлюбних зв'язків (збільшення середнього віддалення між місцями народження чоловіка та жінки), зменшення частки гомолокальних шлюбів і розповсюдження міжнародних шлюбів. Найбільш наочний показник аутбридингу — збільшення частки міжнародних

шлюбів [5]. У популяційній генетиці міграція розглядається як один з основних факторів популяційної динаміки, що змінює рівень генетичної різноманітності популяції [4]. Міграційні потоки змінюють частоти не тільки звичайних генних маркерів і моногенних захворювань, але і генів, що зумовлюють схильність до мультифакторіальних захворювань [2]. Аналіз генетичної детермінації дифузного токсичного зоба (ДТЗ) показав відповідність характеру успадкування цього захворювання параметрам альтернативної моделі успадкування, яка передбачає участь головного гена з неповною пенетрантністю у формуванні хвороби [6]. Викликає цікавість питання можливого впливу аутбридингу та

міграції на особливості маніфестації ДТЗ.

**Метою** цієї роботи було дослідити вплив ступеня метизації (СМ) та міграції на схильність до ДТЗ.

### Матеріали та методи дослідження

Збір генеалогічного матеріалу виконувався за допомогою методу одиничної реєстрації згідно з вимогами Комітету експертів ВООЗ [7]. Було обстежено 243 пробанди, хворих на ДТЗ. Вивчався розподіл хворих і здорових родичів 1-го та 2-го ступеня спорідненості у родоводі пробанда (батьки, сибси, діди і бабці, дядьки і тітки). Хворі були поділені на чотири СМ згідно з відомостями про місце народження та національність батьків і пра-

