

В. Я. Мокрій, С. В. Зяблицев

Вплив поліморфізму Pro12Ala гена PPARG на процеси перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на цукровий діабет 2 типу залежно від тривалості захворювання

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Ключові слова: поліморфізм Pro12Ala гена PPARG, цукровий діабет 2 типу, окисний стрес.

Мета роботи – дослідження впливу поліморфного маркера rs1801282 гена PPARG на формування окисного стресу за показниками перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу залежно від тривалості захворювання.

Матеріали та методи. Дослідження здійснювали за участю 138 пацієнтів, з них 88 – хворі на ЦД 2 типу, контрольну групу становили 50 осіб. Пацієнтів поділили на три групи за тривалістю захворювання: до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років. Активність ПОЛ оцінювали за показниками дієнових кон'югатів (ДК) і малонового дегідрату (МДА), а стан АОС – за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази та рівнем α -токоферолу (α -ТФ). Молекулярно-генетичне дослідження виконували за методикою PCR *in real time*, а для аналізу поліморфного ДНК-локуса використали уніфіковану тест-систему TaqMan Mutation Detection Assays Life Technologies (США).

Результати. У період захворювання 5–10 років виявлене вірогідне збільшення рівня ДК і МДА серед пацієнтів із генотипом Pro12Ala на 34,9 і 34,7 % порівняно з носіями Pro12Pro ($p=0,01$). Найвищий Pro12Pro зумовлювала зменшення активності каталази в період захворювання 5–10 років на 75 % ($p=0,001$), у тих, хто хворіє більше ніж 10 років, – у 2,04 раза ($p=0,01$), що не відрізняється від контрольного рівня ($F=1,19$; $p=0,600$), а у випадку Pro12Ala цей показник був удвічі вищим.

Висновки. Поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPARG зумовлює розвиток окисного стресу в період захворювання на ЦД 2 типу 5–10 років, а генотип Pro12Pro – недостатність ферментативної каталазної ланки антиоксидантної системи у хворих, які страждають більше ніж 5 років.

Влияние полиморфизма Pro12Ala гена PPARG на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от длительности заболевания

В. Я. Мокрій, С. В. Зяблицев

Цель работы – исследование влияния полиморфного маркера rs1801282 гена PPARG на формирование окислительного стресса по показателям перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в зависимости от длительности заболевания.

Материалы и методы. Исследование проводилось с участием 138 пациентов, из них 88 были больны СД 2 типа, а контрольную группу составили 50 человек. Пациентов разделили на три группы по продолжительности заболевания: до 5 лет, 5–10 и более 10 лет. Активность ПОЛ оценивали по показателям диеновых конъюгатов (ДК) и малонового дегидрата (МДА), а состояние АОС – по активности супероксиддисмутази (СОД), каталазы и уровню α -токоферола (α -ТФ). Молекулярно-генетическое исследование проводилось по методике PCR *in real time*, а для анализа полиморфного ДНК-локуса использовали унифицированную тест-систему TaqMan Mutation Detection Assays Life Technologies (США).

Результаты. В период заболевания 5–10 лет выявлено достоверное увеличение уровня ДК и МДА среди пациентов с генотипом Pro12Ala на 34,9 и 34,7 % по сравнению с носителями Pro12Pro ($p=0,01$). Наличие Pro12Pro обуславливало уменьшение активности каталазы в период заболевания 5–10 лет на 75 % ($p=0,001$), у тех, кто болеет более 10 лет, – в 2,04 раза ($p=0,01$), что не отличается от контрольного уровня ($F=1,19$; $p=0,600$), а в случае Pro12Ala этот показатель был в 2 раза выше.

Выводы. Поліморфізм Pro12Ala (rs1801282) гена PPARG обуславлює розвиток окислительного стресса в период заболевания СД 2 типа 5–10 лет, а генотип Pro12Pro – недостаточность ферментативного каталазного звена антиоксидантной системы у больных, страдающих более 5 лет.

Ключевые слова: полиморфизм Pro12Ala гена PPARG, сахарный диабет 2 типа, окислительный стресс.**Патология.** – 2016. – № 2 (37). – С. 52–57

Effect of Pro12Ala polymorphism of PPARG gene on lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with type 2 diabetes depending on the duration of the disease

V. Ya. Mokrii, S. V. Ziablytsev

Aim – to study the impact of polymorphic marker rs1801282 of gene PPARG on the formation of oxidative stress in terms of LPO and AOS in patients with type 2 diabetes depending on the duration of the disease.

Materials and methods. The study was conducted involving 138 patients, 88 of whom were patients with type 2 diabetes and the control group consisted of 50 people. Patients were divided into three groups according to disease duration: 5 years, 5–10 years and more than 10 years. LPO activity was assessed in terms of diene conjugates (DC) and malonic dialdehyde (MDA) and AOC status – the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase and the level of α -tocopherol (α -TF). Molecular genetic studies were conducted by the method of PCR *in real time*, and to analyze polymorphic DNA loci a standardized test system TaqMan Mutation Detection Assays Life Technologies (USA) was used.

Results. During 5–10 years disease levels of DC and MDA in patients with Pro12Ala genotype were increased by 34.9 % and 34.7 %, as compared to Pro12Pro ($p=0.01$). Availability of Pro12Pro stipulated the reduction of catalase activity during 5–10 years disease by 75 % ($p=0.001$), and for those, who are ill for more than 10 years by 2.04 times ($p=0.01$), which is not different from the reference level ($F=1.19$; $p=0.600$), but in the case of Pro12Ala, this figure was 2 times higher.

Conclusions. Pro12Ala polymorphism (rs1801282) of PPARG gene causes the development of oxidative stress in type 2 diabetes with 5–10 years durations, and genotype Pro12Pro – lack of the catalase enzyme level of antioxidant system in patients with durations of disease more than 5 years.

Key words: Gene Polymorphism Pro12Ala PPARG, Type 2 Diabetes, Mellitus Oxidative Stress.

Pathologia 2016; № 2 (37): 52–57

Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) у світі становить 9 % серед дорослого населення, серед них у 90 % хворих спостерігається ЦД 2 типу. Схожа ситуація характерна також для України, де нині налічується більше ніж 1,3 млн пацієнтів із ЦД 2 типу, а контрольні епідеміологічні дослідження стверджують, що істинна поширеність захворювання принаймні втричі вища [1].

Медико-соціальна важкість ЦД 2 типу обумовлена навіть не стільки поширеністю цієї патології, скільки розвитком великої кількості ускладнень, котрі насамперед пов'язані з ушкодженням ендотелію мікроциркуляторного русла судин, в основі якого лежить гіперглікемія та інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) [2]. У патогенезі ЦД 2 типу активується надмірне утворення активних форм кисню, що призводить до інтенсифікації ПОЛ та окисного стресу, котрий має провідне значення в розвитку ускладнень. Доведено, що ЦД 2 типу – це вільно-радикальна патологія [3]. Інтенсифікація ПОЛ і розвиток окисного стресу запускається ще до клінічної маніфестації ЦД 2 типу та в перші роки захворювання [4], а в пацієнтів, які страждають більше ніж 10 років, знижується. Ступінь вираженості окисного стресу тісно пов'язаний із послабленням ферментативної антиоксидантної системи (АОС), тривалістю захворювання та ступенем декомпенсації вуглеводного обміну.

Ген PPARG є основним фактором регуляції проліферації адипоцитів, також він підвищує експресію білка – транспортера жирних кислот, експресію та активність ацетил-КоА-синтази, фосфатидилінозитол-3-кінази, експресію гена адипонектина, транспортера глюкози (GLUT-4), пригнічує експресію гена лептину, бере участь у регуляції білків окисного фосфорювання, інгібує експресію в жировій тканині фактора некрозу пухлин-альфа, що супроводжується зниженням інсулінорезистентності та збільшенням секреції інсуліну β -клітинами. Асоціативний вплив поліморфного маркера rs1801282 гена PPARG на розвиток ЦД 2 типу підтверджений у дослідженнях на європейських і російській популяціях [5]. Згідно з нашими попередніми дослідженнями, виявлений зв'язок алелі 12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG із захворюванням на ЦД 2 типу [6].

Локалізація поліморфізму rs1801282 гена PPARG – Chr.3:12393125 on NCBI Build 37. Сіквенс ділянки, що аналізується, – AACTCTGGGAGATTCTCCTA TTGAC[C/G]CAGAAAGCGATTCTCCTCACTGATAC, поліморфний кодон CCA/GCA. Такий поліморфізм яв-

ляє собою одонуклеотидну заміну С на G, у результаті чого виникає заміна амінокислоти пролін на аланін у 12 положенні білка гама-рецептора, котрий активує проліферацію пероксисом (PPARG). Алель С є предковим, а алель G – мінорним. За даними MAF Source 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/node/506>), частота останньої – $T=0,0703/352$.

Оприлюднені результати дослідження на китайській популяції свідчать, що варіант Pro12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG сприяє розвитку окисного стресу, а пацієнти з генотипом Ala12Pro були менш схильними до ускладнень ЦД 2 типу [7]. Хоча дослідження, котрі здійснені на кардіоміоцитах, доводять: клітини з гіперекспресією PPARG стійкіші до окисного стресу [8]. На сьогодні вплив поліморфізму rs1801282 Pro12Ala гена PPARG на окисні та антиоксидантні процеси не викликає жодного сумніву. Нещодавнє дослідження Chia-Ter Chao (2016) показало асоціацію генотипу Pro12Ala зі збільшенням активності СОД під час захворювання нирок ($p<0,028$) [9]. Нами також виявлена інтенсифікація ПОЛ у носіїв алеля 12Pro в поліморфізмі Pro12Ala гена PPARG, тоді як значуще зниження активності ферментативної каталазної ланки АОС у пацієнтів із ЦД 2 типу виявлене як у випадку поліморфізму Pro12Pro гена PPARG, так і за наявності алеля 12Pro у цьому генотипі [10].

Мета роботи

Визначення впливу поліморфного маркера rs1801282 гена PPARG на формування окисного стресу за показниками ПОЛ та АОС у хворих на ЦД 2 типу залежно від тривалості захворювання.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 138 пацієнтів: 88 хворих на ЦД 2 типу (дослідна група) та 50 осіб, які не мали цієї патології (група контрольно). Пацієнтів із ЦД 2 типу поділили на три групи за тривалістю захворювання до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років. Матеріалом для дослідження була кров пацієнтів. Забір крові проводився вранці натщесерце. Для оцінювання активності ПОЛ визначали показники дієнових кон'югатів (ДК) і малонового диальдегіду (МДА) [11]. Вміст ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові визначали методом Z. Placer у модифікації В. Б. Гаврилова та співавт. (1983). Концентрацію МДА визначали за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою з дальшим кількісним визначенням забарвленого продукту на спектрофотометрі «Specord» (ФРН), рівень МДА показували у мкмоль/г

білка. Стан АОС оцінювали за показниками активності супероксиддисмутази (СОД), каталази та рівня α -токоферолу (α -ТФ). Для визначення рівня α -ТФ використовували метод J. Вієру в модифікації Р. Ш. Кисилевич і співавт. (1973), а СОД – метод О. П. Макаревич і співавт. (1983). Визначаючи активності каталази, використали метод спектрофотометричного виміру за М. А. Королук і співавт. (1998), за одиницю активності каталази крові брали мккат/л [11].

Виділення геномної ДНК здійснювали з використанням реактивів PureLink® Genomic DNA Kits For purification of genomic DNA, (INVITROGEN, США), а під час аналізу поліморфного ДНК-локуса використали уніфіковану тест-систему TaqMan Mutation Detection Assays Life Technologies (США).

Аналізували дані з використанням статистичного пакета MedCalc v.15.11.0 (MedCalc Software bvba, 1993–2015) і MedStat. Порівнюючи кількісні ознаки у двох групах, використовували параметричні критерії (в разі нормального закону розподілу) або непараметричний критерій Манна-Уїтні (в разі відмінності закону розподілу від нормального). Порівнюючи частоту для якісних ознак у двох групах, використовували точний критерій Фішера.

Результати та їх обговорення

У період захворювання 5–10 років виявили вірогідне збільшення рівня ДК серед пацієнтів із генотипом Pro12Ala на 34,9 % порівняно з гомозиготами за алелем 12Pro ($p=0,01$). Використовуючи однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), виявили вірогідне зниження рівня ДК ($p=0,029$) між групами пацієнтів, які хворіють на ЦД 2 типу до 5 років, 5–10 та більше ніж 10 років і мають поліморфізм Pro12Pro гена PPARG, тоді як серед носіїв генотипу Pro12Ala такого зменшення не виявили ($p=0,204$) (табл. 1).

Рівень МДА пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу до 5 років і більше ніж 10 років, залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPARG статистично не відрізнявся. А при тривалості захворювання 5–10 років спостерігали вірогідне збільшення рівня МДА на 34,7 % у хворих із генотипом Pro12Ala порівняно з носіями полімор-

фізму Pro12Pro ($p=0,01$). Під час дослідження виявили вірогідне зниження рівня МДА на 21,5 % в пацієнтів із генотипом гена Pro12Pro, які страждають до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років ($p=0,048$).

Аналізуючи показники продуктів ПОЛ (ДК та МДА) в пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років залежно від генотипу Pro12Ala гена PPARG, бачимо (рис. 1), що у хворих із поліморфізмом Pro12Pro інтенсифікація ПОЛ більш виражена в перші 5 років захворювання та поступово зменшується з плином хвороби (ДК $p=0,029$; МДА $p=0,048$). У хворих із генотипом Pro12Ala, навпаки, інтенсифікація ПОЛ у перші 5 і більше ніж 10 років хвороби виражена меншою мірою, а рівень МДА вірогідно не відрізнявся від показників контрольної групи ($p=0,635$ і $p=0,067$ для до 5 та більше ніж 10 років захворювання відповідно), тоді як у 5–10 років значно збільшується (табл. 1, рис. 1).

Виходячи з того, що окисний стрес – це порушення балансу між процесами, що характеризуються надмірним утворенням активних форм кисню та вільних радикалів з однієї сторони та активністю АОС з іншої, виникає необхідність дослідити показники АОС.

Вплив поліморфізму Pro12Ala гена PPARG на АОС вивчили шляхом аналізу активності СОД, каталази та рівня α -ТФ у хворих, які страждають на ЦД 2 типу до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років залежно від генотипу цього гена. Дані, що отримали, наведені в таблиці 2 та на рисунках 2, 3.

У хворих, які страждають на ЦД 2 типу до 5 років, значущих відмінностей між активністю СОД не виявили ($p=0,12$). Виявили вірогідне зниження активності СОД між пацієнтами, які мали генотип Pro12Pro, з тривалістю захворювання до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років ($p=0,001$), тоді як у пацієнтів із генотипом Pro12Ala такої різниці не виявили ($p=0,462$) (табл. 2, рис. 2). Варто також звернути увагу на те, що активність СОД у хворих із генотипом Pro12Ala, які страждають на ЦД 2 типу 5–10 років, була більшою, ніж у перші 5 років хвороби, хоча в пацієнтів, які хворіють більше ніж 10 років, цей показник був удвічі меншим ($p=0,04$).

Таблиця 1

Вплив поліморфізму Pro12Ala гена PPARG на показники ДК і МДА залежно від тривалості захворювання на ЦД 2 типу (M±m)

Генотип гена PPARG (Pro12Ala)	Тривалість захворювання			P**
	До 5 років	5–10 років	Більше ніж 10 років	
	ДК, ОД/мл			
Pro12Pro	3,79±0,195	3,32±0,17	3,12±0,15	0,029
Pro12Ala	2,93±0,36	4,48±1,015	2,74±0,94	0,204
P*	0,640	0,010	0,160	–
	МДА, мкмоль/г білка			
Pro12Pro	10,84±0,68	9,53±0,55	8,51±0,69	0,048
Pro12Ala	8,39±0,79	14,59±4,17	6,87±0,43	0,104
P*	0,360	0,010	0,240	–

Примітки: * – порівняння між групами за різними поліморфізмами; ** – порівняння між групами пацієнтів залежно від тривалості захворювання.

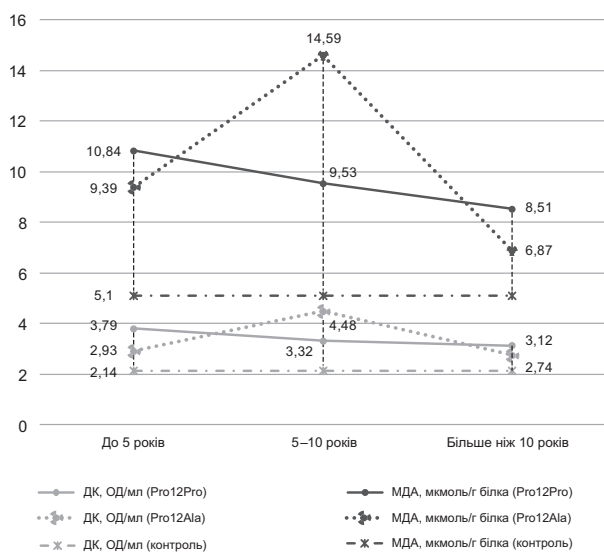


Рис. 1. Активність ПОЛ (рівень ДК та МДА) у хворих на ЦД 2 типу, які страждають до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPARG.

Отже, значення поліморфізму rs1801282 гена PPARG полягає в тому, що у випадку Pro12Pro активність СОД рівномірно знижується з перших років захворювання на ЦД 2 типу ($p=0,001$), тоді як за наявності генотипу Pro12Ala спостерігається вірогідне (критерій Стьюдента, двостороння критична область, на рівні значущості $p=0,004$) зменшення цього показника тільки після 10 років захворювання.

Значущих відмінностей між показниками активності каталази серед пацієнтів, які хворіють на ЦД до 5 років, не виявили ($p=0,55$). У носіїв генотипу Pro12Pro виявили значуще зменшення активності каталази в період захворювання 5–10 років на 75 % ($p=0,001$), а у тих, хто хворіє більше ніж 10 років, – у 2,04 раза ($p=0,01$), що не відрізняється від контролю ($F=1,19$; $p=0,600$). Довели

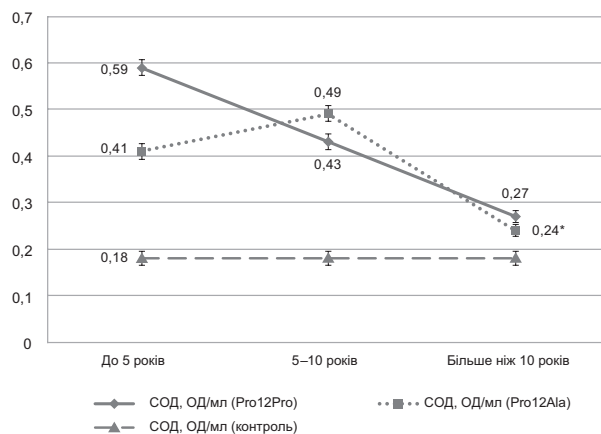


Рис. 2. Рівень СОД у хворих на ЦД 2 типу, які страждають до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPARG.

Примітки: * – $p=0,001$ при порівнянні з пацієнтами, які хворіють 5–10 і менше ніж 10 років (дисперсійний аналіз); ** – критерій Стьюдента, двостороння критична область.

вірогідне зниження активності каталази між групами пацієнтів на ЦД 2 типу, що страждають до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років як для випадків наявності поліморфізму Pro12Pro ($p=0,001$), так і для Pro12Ala ($p=0,002$) (рис. 3).

Схожий розподіл отримали в результаті аналізу показника рівня α -ТФ між пацієнтами із різною тривалістю захворювання (рис. 3). Варто звернути увагу на те, що рівень α -ТФ вірогідно знижується з плином захворювання, що доведено при використанні однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) між групами пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років, рівень значущості для генотипу Pro12Pro становив $p=0,001$, а для Pro12Ala – $p=0,046$. У період захворювання більше ніж 10 років у носіїв генотипу

Таблиця 2

Вплив поліморфізму Pro12Ala гена PPARG на показники СОД, каталази та α -ТФ залежно від тривалості захворювання на ЦД 2 типу (M \pm m)

Генотип гена PPARG (Pro12Ala)	Тривалість захворювання			P**
	До 5 років	5–10 років	Більше ніж 10 років	
СОД, ОД/мл				
Pro12Pro	0,59 \pm 0,041	0,43 \pm 0,015	0,27 \pm 0,025	0,001
Pro12Ala	0,41 \pm 0,103	0,49 \pm 0,029	0,24 \pm 0,015	0,462
P*	0,120	0,375	0,220	–
Каталаза, мккат/л				
Pro12Pro	27,56 \pm 1,42	23,44 \pm 0,46	15,57 \pm 0,59	0,001
Pro12Ala	20,96 \pm 2,73	41,01 \pm 0,45	31,78 \pm 7,17	0,002
P*	0,550	0,001	0,010	–
α -ТФ, мкмоль/л				
Pro12Pro	8,84 \pm 0,45	10,02 \pm 0,55	5,76 \pm 0,55	0,001
Pro12Ala	9,03 \pm 0,82	12,42 \pm 2,58	4,32 \pm 0,8	0,046
P*	0,710	0,080	0,610	–

Примітки: * – порівняння між групами за різними поліморфізмами; ** – порівняння між групами пацієнтів залежно від тривалості захворювання.

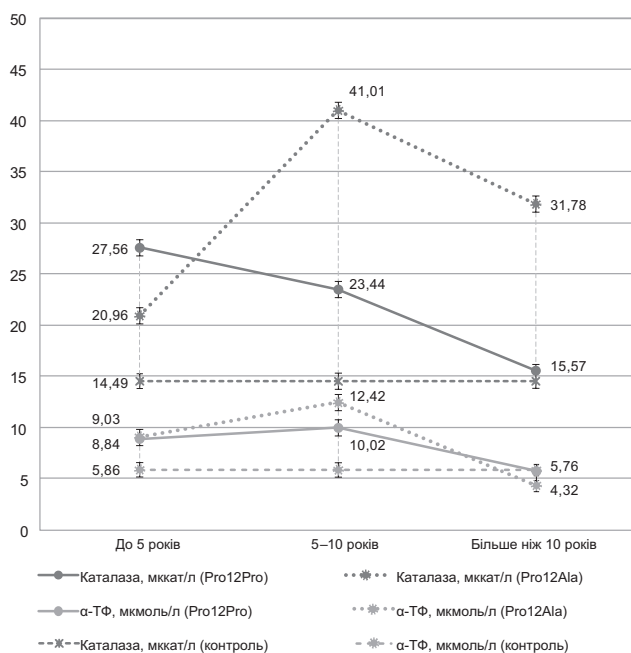


Рис. 3. Активність каталази та рівень α -ТФ у хворих на ЦД 2 типу, що страждають до 5 років, 5–10 і більше ніж 10 років залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPARG.

Примітки: * – $F=1,19$; $p=0,600$ порівняно з пацієнтами контрольної групи (дисперсійний аналіз, двостороння критична область, критерій Фішера); ** – $p=0,018$ (критерій Стьюдента, двостороння критична область).

Pro12Pro рівень α -ТФ за критерієм Стьюдента не відрізнявся від контрольної групи ($p=0,87$), а у випадку Pro12Ala був статистично нижчим ($F=1,19$; $p=0,018$, критерій Фішера, двостороння критична область).

Чимала інтенсифікація ПОЛ спостерігається в період захворювання на ЦД 2 типу до 5 років, у носіїв генотипу Pro12Pro із тривалістю захворювання 5–10 і більше ніж 10 років показники ПОЛ лінійно та значущо знижувались, хоча порівняно з нормою залишались на вірогідно високому рівні. У випадку Pro12Ala виявили значуще

збільшення інтенсифікації ПОЛ у період захворювання 5–10 років, натомість після 10 років хвороби показники продуктів ПОЛ вірогідно знижуються. Активність АОС була доволі високою в носіїв генотипу Pro12Ala, які страждають на ЦД 2 типу 5–10 років порівняно з Pro12Pro. У пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу більше ніж 10 років, за наявності поліморфізму Pro12Pro виявлена недостатність ферментативної каталазної ланки АОС на тлі значущо високих показників ПОЛ, активність каталази вірогідно не відрізняється від контрольного рівня ($F=1,19$; $p=0,600$), натомість у носіїв генотипу Pro12Ala цей показник удвічі вищий.

Імовірно, ліганд-залежна активація гена PPARG2 більш виражена за наявності поліморфізму Pro12Pro, про що свідчить лінійне та вірогідне зниження рівня окисного стресу (як показників ПОЛ, так і активності АОС) із плином захворювання, натомість носії генотипу Pro12Ala мали вірогідно вищі показники окисного стресу в 5–10 років захворювання, а після 10 років хвороби – значуще зниження, що може бути пов'язано з виснаженням метаболічних процесів. Вплив поліморфного маркера (rs1801282) гена PPARG на ферментативну каталазну ланку АОС дещо відрізняється, оскільки в носіїв генотипу Pro12Ala активність каталази значно вища.

Висновки

1. Генотип Pro12Ala поліморфного маркера (rs1801282) гена PPARG зумовлює розвиток окисного стресу в пацієнтів у період захворювання на ЦД 2 типу 5–10 років.
2. Поліморфізм Pro12Pro гена PPARG зумовлює природну недостатність ферментативної каталазної ланки антиоксидантної системи у хворих на ЦД 2 типу, які страждають більше ніж 5 років.

Перспективи подальших досліджень полягають у тому, що результати дають можливість розроблення генетичних маркерів раннього прогнозування розвитку окисного стресу та ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Конфлікт інтересів: відсутній

Список літератури

1. Паньків В.І. Шляхи удосконалення тактики надання допомоги хворим на цукровий діабет в амбулаторних умовах (фармакоепідеміологічний підхід) / В.І. Паньків // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2015. – №1: Діабетологія. Тиреологія. Метаболічні розлади. – С. 23–24.
2. Роль процесів пероксидного окислення ліпідів у розвитку діабетичних мікроангіопатій / О.Я. Жураківська, В.В. Титик, В.М. Жураківська, В.М. Перцович // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. – №12. – С. 232.
3. Сорокина Ю.А. Коэффициенты окислительного стресса как способ персонализации фармакотерапии в дебюте СД 2 типа [Електронний ресурс] / Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова // Universum: Медицина и фармакология. – 2015. – №1(14). – Режим доступу: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868>.
4. 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. Retrived from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509371/pdf/OXIMED2012-819310.pdf>.
5. Бондарь И.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG [Pro12Ala] с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И.А. Бондарь // Сахарный диабет. – 2013. – №4. – С. 17–22.
6. Зяблицев С.В. Ассоциация алеля 12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG з цукровим діабетом 2 типу / С.В. Зяблицев, В.Я. Мокрій // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2016. – №3(55). – С. 34–38.
7. 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, et al. // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(1). – P. 144–9.
8. Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery / E.A. Ivanova, A. Parolari, V. Myasoedova, et al. // J Cardiol. – 2015. – Vol. 66(4). – P. 271–8.

9. 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, et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016. – ID 8516748.
10. Ziblytsev S.V. The value of polymorphism RRO12ALA gene PPARG in violation of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with type 2 diabetes mellitus / S.V. Ziblytsev, V.Y. Mokrii, M.V. Crystal // *Journal of Education, Health and Sport.* – 2016. – Vol. 6(9). – P. 626–636.
11. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тита. – М. : Лабинформ, 1997. – 960 с.
1. Pankiv, V. I. (2015). Shliakhy udoskonalennia taktyky nadania dopomohy khvorym na tsukrovyy diabet v ambulatorynykh umovakh (farmakoepidemiologichnyi pidkhid) [Ways of improving tactics to assist people with diabetes in an outpatient setting (pharmacoepidemiological approach)]. *Zdorovia Ukrainy XXI storichchia*, 1, 23–24. [in Ukrainian].
2. Zhurakivska, O. Ya., Tytyk, V. V., Zhurakivska, V. M., & Pertsovich, V. M. (2014) Rol protsesiv perokysnoho oksylennia lipidiv u rozvytku diabetichnykh mikroanhiopatii [The role of lipid peroxidation in the development of diabetic microangiopathy]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 12, 232. [in Ukrainian].
3. Sorokina, Yu. A., & Lovcova, L. V. (2015). Koe'ffitsyenti oksylitel'nogo stressa kak sposob personifitsirovaniya farmakoterapii v debyute SD 2 tipa [Odds of oxidative stress as a way of personification of pharmacotherapy in type 2 diabetes debut]. *Universum: Medicina i farmakologiya*, 1(14). Retrived from: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1868>. [in Russian].
4. Bandeira, Sde M., Guedes, Gda S., da Fonseca, L. J., Pires, A. S., Gelain, D. P., Moreira, J. C., et al. (2012). Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxid Med. Cell Longev.* Retrived from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3509371/pdf/>. doi: 10.1155/2012/819310.
5. Bondar', I. A., Filipenko, M. L., Shabel'nikova, O. Yu., & Sokolova, E. A. (2013). Associaciya polimorfnykh markerov rs7903146 gena TCF7L2 i rs1801282 gena PPARG [Pro-12Ala] s sakharnym diabetom 2 tipa v Novosibirskoy oblasti [Rs7903146 variant of TCF7L2 gene and rs1801282 variant of PPARG2 gene (Pro12Ala) are associated with type 2 diabetes mellitus in Novosibirsk population]. *Sakharnyj diabet*, 4, 17–22. [in Russian].
6. Ziblytsev, S. V., & Mokrii, V. Y. (2016). Asotsiatsiia alelia 12Pro polimorfizmu rs1801282 hena PPARG z tsukrovym diabetom 2 typu [Association between allele 12Pro of rs1801282 polymorphism gene PPAR and diabetes mellitus type 2]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, 3(55), 34–38 [in Ukrainian].
7. Liu, L., Zheng, T., Wang, F., Wang, N., Song, Y., Li, M., et al. (2010). Pro12Ala polymorphism in the PPARG gene contributes to the development of diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 33(1), 144–149. doi: 10.2337/dc09-1258.
8. Ivanova, E. A., Parolari, A., Myasoedova, V., Melnichenko, A. A., Bobryshev, Y. V., & Orekhov, A. N. (2015). Peroxisome proliferator-activated receptor [PPAR] gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery. *J Cardiol.*, 66(4), 271–278. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.05.004.
9. Chao, C. T., Chen, Y. C., Chiang, C. K., Huang, J. W., Fang, C. C., Chang, C. C., & Yen, C. J. (2016). 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. *Oxid Med Cell Longev.* ID 8516748, doi: 10.1155/2016/8516748.
10. Ziblytsev, S. V., Mokrii, V. Y., & Crystal, M. V. (2016) The value of polymorphism RRO12ALA gene PPARG in violation of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*, 6(9), 626–636. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.158861>.
11. Titc, N. U. (Ed.) (1997) E'ncyclopedia klinicheskikh laboratornykh testov [Encyclopedia of clinical laboratory tests]. Moscow: Labinform. [in Russian].

Відомості про авторів:

Мокрій В. Я., асистент кафедри патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, E-mail: mokriy.vol@gmail.com.

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, професор каф. патофізіології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, E-mail: zsv1965@gmail.com.

Сведения об авторах:

Мокрий В. Я., ассистент кафедры патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, E-mail: mokriy.vol@gmail.com.

Зяблицев С. В., д-р мед. наук, профессор каф. патофизиологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, E-mail: zsv1965@gmail.com.

Information about authors:

Mokrii V. Ya., Assistant of Pathophysiology Department of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: mokriy.vol@gmail.com.

Ziablitssev S. V., MD, PhD, DSci, Professor of Pathophysiology Department of the O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, E-mail: zsv1965@gmail.com.

Надійшла в редакцію 04.08.2016 р.