



В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Уміст деяких про- і протизапальних чинників крові та інсулінова резистентність у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, вплив на них омега-3 поліненасичених жирних кислот

Вступ. Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КВАН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу характеризується ураженням нервових волокон парасимпатичного й симпатичного відділів вегетативної нервової системи і вважається незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності [6, 17]. Патогенетичне лікування КВАН у них включає здоровий спосіб життя, контроль глікемії, лікування дисліпидемії (ДЛПЕ), корекцію порушень метаболізму в міокарді, запобігання й лікування тромбоемболії, використання інгібіторів альдозоредуктази, γ -ліноленової кислоти, ацетил-L-карнітину, антиоксидантів, препаратів ω -3 поліненасичених вищих жирних кислот (ω -3 ПНЖК), вазодилаторів, жиророзчинного вітаміну B_{12} , аміногуанідину тощо [6, 17].

Рекомендації Американської діабетологічної асоціації (2016) передбачають використання препаратів ω -3 ПНЖК для лікування ДЛПЕ у хворих на ЦД і серцево-судинні захворювання (ССЗ) [8]. Однак інформація про особливості використання ω -3 ПНЖК для лікування хворих на ЦД 2-го типу з КВАН неоднозначна, має фрагментарний характер [10], дискутується, а тому вимагає уточнення.

Мета дослідження. З'ясувати вміст деяких про- і протизапальних чинників крові та інсулінову резистентність у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, а також вплив на них омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження здійснено на базі діабетологічного відділення Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного ендокринологічного центру.

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України в рандомізований спосіб обстежено 48 хворих на ЦД 2-го типу (16 жінок, 32 чоловіки віком 50–59 років) із попередньою стратифікацією за наявністю КВАН.

Скринінг КВАН включав п'ять кардіоваскулярних тестів (КВТ). КВАН діагностували за наявності двох порушених КВТ і більше, результатів векторкардіографії, спектрального аналізу варіабельності ритму серця, електрокардіографії (ЕКГ), добового моніторингу ЕКГ, змін показників коригованого інтервалу QT, пружно-еластичних властивостей артерій, що давало змогу виявити субклінічну, функціональну і функціонально-органічну стадії КВАН [17]. Аналізували результати ЕКГ (12-канальний електрокардіограф «ЮКАРД-200» (UTAS, Україна)); добового моніторингу артеріального тиску (монітор АТ «АВРМ-04» (Meditech, Угорщина)), добового моніторингу ЕКГ (ЕКГ «СС-3Н» (Labtech, Угорщина)).

Виявлено 12 пацієнтів із ЦД 2-го типу без КВАН; 36 (вік 50–59 років, тривалість захворювання 1–6 років, показник глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) ($7,1 \pm 0,6$) %) – із функціональною стадією КВАН. Контрольну групу сформували з 15 практично здорових людей віком $51,9 \pm 3,2$ року.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом, HbA_{1c} – методом високочутливої йонообмінної рідинної хроматографії за допомогою напівавтоматичного аналізатора D-10 і реактивів

BIO-RAD (США). Вміст імунореактивного інсуліну (ІРІ) фіксували за допомогою тест-наборів Insulin IRMA (Immunotech, Чехія). Індекс ІР (НОМА-ІР) обчислювали за формулою [13]: $\text{НОМА-ІР} = G_0 \times \text{Ins}_0 / 22,5$, де G_0 – рівень глюкози в крові натщесерце, ммоль/л; Ins_0 – вміст ІРІ в крові натщесерце, мкМО/мл [13]. Рівень високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП) в крові визначали за допомогою імуноферментних тест-систем фірми DRG (США), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 – імуноферментних тест-систем фірми Вектор-Бест (Росія).

Пацієнтів із ЦД 2-го типу та функціональною стадією КВАН стратифіковано на дві групи: 1-ша група (21 хворий) упродовж трьох місяців отримувала стандартне цукрознижувальне лікування та 1 капсулу на добу препарату ω -3 ПНЖК, який містить в одній капсулі ~90,0 % етилових ефірів ПНЖК (1000,0 мг), зокрема, етилових ефірів ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) – 460,0 мг, докозагексаєнової кислоти (ДГК) – 380,0 мг і 4,0 мг α -токоферолу ацетату; 2-га група (15 хворих) упродовж трьох місяців отримувала стандартне цукрознижувальне лікування (контрольна група).

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стюдента і непараметричний критерій Ф. Вілкоксона, а для порівняльного аналізу відносних величин між різними групами обстежених пацієнтів – t-критерій Р. Фішера згідно з дисперсійним аналізом ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0) [4]. Отримані показники наведені у вигляді середніх арифметичних значень зі статистичною похибкою ($M \pm m$), а відсоток змін після курсу лікування з використанням ω -3 ПНЖК (щодо показників до лікування) обчислювали у вигляді дельти (Δ %, $M \pm m$). Найменш статистично значущим вважали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення показників ІРІ, вчСРП і деяких цитокінів у групах обстежених хворих наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Уміст імунореактивного інсуліну, високочутливого С-реактивного протеїну і деяких цитокінів у крові пацієнтів досліджуваних груп ($M \pm m, p$)

Показники	Без КВАН (1-ша група) $n = 12, M \pm m$	Функціональна стадія КВАН (2-га група), $n = 36, M \pm m$	3-тя група (контрольна), $n = 15, M \pm m$	p
1	2	3	4	5
ІРІ, мкМО/мл	16,12 $\pm 1,15$	26,6 $\pm 1,73$	11,23 $\pm 0,67$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
вчСРП, мг/л	0,85 $\pm 0,07$	2,77 $\pm 0,24$	0,51 $\pm 0,06$	$p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

1	2	3	4	5
ФНП- α , пг/мл	3,76 $\pm 0,27$	5,75 $\pm 0,24$	2,65 $\pm 0,36$	$p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	3,2 $\pm 0,38$	5,88 $\pm 0,38$	2,06 $\pm 0,35$	$p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ІЛ-8, пг/мл	5,3 $\pm 0,7$	6,65 $\pm 0,3$	3,85 $\pm 0,27$	$p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	15,13 $\pm 1,86$	15,86 $\pm 1,4$	10,46 $\pm 1,08$	$p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки: p – значущість відмінностей між ЦД 2-го типу без верифікованих КВАН і контрольною; p_1 – ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН і контрольною; p_2 – ЦД 2-го типу без КВАН і ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН.

Як бачимо, у хворих на ЦД 2-го типу без КВАН статистично значуще збільшується концентрація ІРІ. Крім цього, збільшилися показники НОМА-ІР ($p < 0,001$). Гіперінсулінемія і/або ІР, хронічна гіперглікемія, ожиріння, ДЛПЕ можуть впливати на результати КВТ, показники інтервалу QTc збільшенням концентрації цитозольного Ca^{2+} [6, 16]. Одночасно спостерігається збільшення вмісту вчСРП, прозапальних цитокінів ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, протизапального цитокіну ІЛ-10. Коефіцієнт ФНП- α /ІЛ-10 у цій групі становив $29,2 \pm 4,01$ % ($p > 0,05$) (порівняно з контрольною групою).

Функціональна стадія КВАН у хворих на ЦД 2-го типу супроводжується більш вираженими патофізіологічними змінами досліджуваних показників. Крім цього, відзначається збільшення коефіцієнта ФНП- α /ІЛ-10, який досягав $44,2 \pm 3,57$ % ($p < 0,01, p_1 < 0,05$), що може свідчити про порушення цитокінового співвідношення, а саме – компенсаторного типу цитокінового дисбалансу [7].

Повідомляється, що у хворих на ЦД 2-го типу зростає концентрація вчСРП, що, ймовірно, сприяє посиленню реактивності на специфічні стимули, які продукують цитокіни, зокрема, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-1 β , і має значення в активації запальних процесів [5]. У хворих із гіпертонічною хворобою та ожирінням існує зв'язок між показниками ІР, ФНП- α та індексом маси тіла, позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α та концентрацією глюкози, інсуліну, HbA_{1c} і НОМА-індексами, що свідчить про вплив цитокіну на ступінь порушень вуглеводного обміну [5, 6]. ІЛ-6 є, ймовірно, єдиним представником ефекторних цитокінів, здатних безпосередньо впливати на клітинні мішені. Рівень ІЛ-6 є прогностичним чинником у пацієнтів із серцевою недостатністю, має значення в ураженні нервової системи в умовах гіпоксії, зокрема, за наявності ЦД. ІЛ-8 може належати провідна роль у механізмах ушкодження тканин за гіпоксії з подальшою реперфузією [6, 14]. Більш низькі рівні ІЛ-10 у хворих на ЦД 2-го типу асоціюються з активацією

ФНП- α і збільшенням коефіцієнта ФНП- α /ІЛ-10 порівняно з пацієнтами без ЦД. Імовірно, більш високі рівні ФНП- α у хворих на ЦД зумовлені відносним дефіцитом і, як наслідок, зменшенням гальмівного впливу ІЛ-10. Однак не можна виключити й самостійну, незалежну від ФНП- α , негативну роль ІЛ-10 [7].

Дослідження показали, що показники концентрації НbA_{1c}, а також показники НОМА-ІР в крові обстежених хворих на ЦД 2-го типу та функціональною стадією КВАН, після тримісячного призначення препарату ω -3 ПНЖК статистично значуще не відрізнялися ($p > 0,05$).

Особливості динаміки концентрації циркулюючого інсуліну, вчСРП, вмісту деяких цитокінів у крові хворих на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН після завершення тримісячного призначення препарату ω -3 ПНЖК наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка концентрації імунореактивного інсуліну, високочутливого С-реактивного протеїну і деяких цитокінів у крові хворих на цукровий діабет із функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії після завершення тримісячного призначення препарату ω -3 поліненасичених жирних кислот (Δ %, $M \pm m$, p)

Показники	Препарат ω -3 ПНЖК (1-ша група), $n = 21$, $M \pm m$	2-га група (контрольна), $n = 15$, $M \pm m$	p
ІРІ	-10,3 \pm 1,1	-6,8 \pm 2,0	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$
вчСРП	-14,8 \pm 2,91	-7,2 \pm 1,63	$p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
ФНП- α	-14,1 \pm 2,15	-6,1 \pm 1,0	$p > 0,05$ $p_1 < 0,01$
ІЛ-6	-13,5 \pm 2,7	-5,8 \pm 1,77	$p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
ІЛ-8	-9,8 \pm 2,13 $p < 0,05$	-3,9 \pm 1,57	$p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
ІЛ-10, пг/мл	+7,9 \pm 6,42	-3,7 \pm 2,34	$p > 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примітки: p – вірогідність зрушення порівняно з контролем (до і після лікування); p_1 – препаратом ω -3-ПНЖК (до і після лікування). Δ % – зміни рівня показників у групах порівняно з показниками до лікування (відображено у вигляді дельти).

Як бачимо з табл. 2, призначення препарату ω -3 ПНЖК хворим на ЦД 2-го типу та КВАН сприяє статистично значущому зниженню концентрації чинників системного запалення, а саме – вчСРП ($p < 0,05$), ФНП- α ($p < 0,01$), ІЛ-6 ($p < 0,05$) й ІЛ-8 ($p < 0,05$). Спостерігається статистично значуще зниження коефіцієнта ФНП- α /ІЛ-10 ($p < 0,05$) з одночасно незмінним показником протизапального ІЛ-10 ($p > 0,05$), що може свідчити про зниження активності прозапальної ланки імунної відповіді.

Відомо, що раціон людини треба збагачувати такими біологічно активними сполуками, як ПНЖК, що беруть активну участь у багатьох фізіологічних

реакціях організму [1]. Принципово нові засади оцінки біологічної ролі ЕПК і ДГК ґрунтуються на результатах багаторічних епідеміологічних досліджень серед ескімосів, у яких виявлено незначну кількість ССЗ. У гренландських аборигенів спостерігали збільшення тривалості кровотечі, нижчий рівень загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності; значне збільшення вмісту ЕПК і ДГК, а також зниження вмісту арахідонової (АК) і лінолевої кислот у ліпідах мембран тромбоцитів [6]. Результати досліджень дали змогу вперше припустити, що існує захисний ефект ДГК і ЕПК від негативного впливу на судинну стінку ендогенних чинників, здатних індукувати в експерименті ішемічну хворобу серця – феномен активації тромбоцитів і високої в'язкості крові, активації синтезу простагландину Н₂, тромбоксану А₂, активації проліферації ендотелію, гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії [6, 16].

Інкорпорування ЕПК і ДГК в мембрани клітин, збільшення їх ненасиченості супроводжується збільшенням плинності мембран, що сприяє покращенню транспорту глюкози, експресії білків мітохондрій, що беруть участь у міграції глюкозного транспортера 4 [10, 11]. Інші плейотропні властивості ω -3 ПНЖК можуть сприяти зменшенню проявів метаболічного синдрому [2, 3, 10]. У контрольованому, рандомізованому дослідженні серед 10000 хворих на ЦД 2-го типу за відсутності діабетних макро- і мікроангіопатій виявлено, що призначення препарату ω -3 ПНЖК протягом п'яти років супроводжується зменшенням ризику приєднання і частоти випадків смерті внаслідок ускладнень ССЗ [15].

Прояви протизапальних ефектів ω -3 ПНЖК значною мірою опосередковані станом метаболізму ейкозаноїдів, включаючи простагландини, тромбоксани і лейкотрієни (ЛТ), які є ключовими медіаторами запальних реакцій. ЕПК здатна, на відміну від ДГК, виконувати функції субстрату для циклооксигеназного-1 (ЦОГ-1) і 5-ліпоксигеназного шляхів. *Ex vivo*, ω -3 ПНЖК сприяють зменшенню синтезу простагландинів (ПГ) Е₂ (ПГЕ₂), ЛТВ₄, (ЛТВ₄), 5-гідроксиейкозатетраєнової кислоти, ЛТЕ₄ і утворення тромбоксану В₂, а ДГК пригнічує активність і експресію ЦОГ-2 в ендотеліоцитах *in vitro*. Важливість цього відкриття полягає у з'ясуванні значення активації ЦОГ-2 в процесах запалення, росту й стабільності атеросклерозної бляшки [6, 11, 12].

Вплив ω -3 ПНЖК на метаболізм ейкозаноїдів може відбуватися різними шляхами. Зокрема, ω -3 ПНЖК безпосередньо впливають на активність розчинної епоксидгідролази печінки, яка регулює доступність і метаболізм епоксиейкозатрієнової кислоти (характеризується кардіопротекторними і протизапальними властивостями) [10]. Інші засади верифікації особливостей протизапальних ефектів ω -3 ПНЖК ґрунтуються на принципах запального “дозволу”. Відомо, що в *locus minorum* запалення спочатку виявляються ефекти прозапальних медіаторів нейтро-

філів периферійної крові, зокрема ПГ і ЛТ. Однак ПГЕ₂ і ПГD₂ сприяють поступовій елімінації лейкоцитів і дегрити клітин, а також синтезу протизапальних ліпоксинів, резолвіну і протектину [10, 16], що допомагає відновити гомеостаз, запобігає маніфестації запального процесу. *In vitro* та *in vivo* резолвін, похідні ЕПК (Е-серії) і ДГК (D-серії) є біологічно активними навіть за низьких концентрацій. Резолвін Е₁ захищає від надмірної експресії прозапальних генів і блокує трансендотеліальну міграцію поліморфноядерних лейкоцитів, невід'ємного елемента атерогенезу. Крім цього, резолвін Е₁ зменшує рухливість лейкоцитів, пригнічує агрегацію тромбоцитів, однак ці антиагрегантні ефекти не виявлені в тромбоцитах у відповідь на стимуляцію кров'яних пластинок колагеном або попередниками ДГК. Імовірно, ω-3 ПНЖК є агоністами окремого антитромбоцитарного ланцюга [6, 10].

Таким чином, механізми впливу ЕПК і ДГК на запальні процеси в тканинах опосередковані безпосереднім впливом на зміну синтезу ейкозаноїдів і непрямым (шляхом модифікації транскрипції генів) [9]. Передбачається, що ЕПК і/або ДГК можуть змінювати чинники транскрипції в ядрі, а отже, впливати на синтез цитокінів і ейкозаноїдів на рівні експресії генів. Відповідно до іншої теорії, АК, ЕПК і ДГК впливають на синтез білка медіаторів запалення за допомогою модифікації ліпідного бішару рецепторів мембрани клітини або внутрішньоклітинно [9, 10]. Додаткове регулювання здійснюється рецепторами – активаторами проліферації пероксисом (PPARγ), які регулюють транскрипцію генів через зв'язування ліганда з ліпофільними метаболітами, що володіють високою спорідненістю з ПНЖК. PPARγ – потужні регулятори функції адипоцитів, а також імунних молекул, зокрема, лімфоцитів і макрофагів, які впливають на гальмування процесів транскрипції прозапальних цитокінів [9, 10, 16].

Висновки. Підвищення концентрації імунореактивного інсуліну, показників індексу інсулінової резистентності в крові хворих на цукровий діабет 2-го типу без кардіоваскулярної автономної нейропатії супроводжується статистично значущим збільшенням вмісту високочутливого С-реактивного протеїну, чинника некрозу пухлин-α, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-10 (порівняно з контрольною групою). Функціональна стадія кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу супроводжується статистично значущим збільшенням вмісту імунореактивного інсуліну, високочутливого С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин-α, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, інтерлейкіну-10 та рівня коефіцієнта фактора некрозу пухлин-α / інтерлейкін-10 (порівняно з хворими на цукровий діабет 2-го типу без кардіоваскулярної автономної нейропатії). Отримані результати можуть свідчити про порушення цитокінового співвідношення, а саме – компенсаторного типу цитокінового дисбалансу.

Призначення хворим на цукровий діабет 2-го типу з функціональною стадією кардіоваскулярної автономної нейропатії препарату омега-3 поліненасичених жирних кислот сприяло статистично значущому зниженню концентрації високочутливого С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлин-α, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, рівня коефіцієнта фактора некрозу пухлин-α / інтерлейкін-10, однак не впливало на вміст інтерлейкіну-10, глікованого гемоглобіну, імунореактивного інсуліну, а також показники інсулінової резистентності.

Отримані результати можуть свідчити про зниження активності прозапальної ланки імунної відповіді й дають змогу розглядати препарат омега-3 поліненасичених жирних кислот як перспективного фармакологічного агента в комплексному лікуванні функціональної стадії кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Список літератури

1. Вржесинская ОА, Бекетова НА, Коденцова ВМ и др. Влияние обогащения витаминдефицитного рациона крыс полиненасыщенными жирными кислотами семейства ω-3 на биомаркеры витаминного и антиоксидантного статуса. Вопросы питания. 2013;82(1):45–52 (Vrjesinskaya OA, Beketova NA, Kodentsova VM et al. Effect of diet enriched with vitamin deficient rats polyunsaturated fatty acids ω-3 family on biomarkers of vitamin and antioxidant status. Vopr Pitan. 2013;82(1):45-52).
2. Коркушко ОВ, Шатило ВБ, Ищук ВА. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы. Український медичний часопис. 2010;2(76):46–49 (Korkushko OV, Shatilo VB, Ishchuk VA. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the normalization of endothelial function and blood clotting in the pathology of the cardiovascular system. Ukr Med J. 2010;2(76):46-49).
3. Крыжановский СА, Вититнова МБ. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечно-сосудистая система. Физиология человека. 2009;35(4):110–123 (Kryzhanovsky SA, Vititnova MB. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. Human Physiol. 2009;35(4):110-123).
4. Лапач СН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с. (Lapach SN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kyiv: Moryon, 2000. 320 p.).
5. Семенченко ІЮ, Шарафетдинов ХХ, Плотникова ОА и др. Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением. Вопросы питания. 2013;82(5):46–50 (Semenchenko IY, Sharafetdinov KK, Plotnikova OA et al. Markers of immune inflammation in patients with type 2 diabetes and obesity. Vopr Pitan. 2013;82(5):46-50).
6. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Єфімов АС. Довголанцюгові ω-3 вищі поліненасичені жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури та власних досліджень). Журнал НАМН України.

- 2011;17(4):353–367 (Serhiyenko VA, Serhiyenko AA, Efimov AS. Long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids: cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (review of literature and own data). J NAMS Ukraine. 2011;17(4):353-367).
7. Серик СА, Ченчик ТА, Сердобинская-Канивец ЭН, Бондарь ТН. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. Український терапевтичний журнал. 2012;3–4:58–63 (Serik SA, Chenchik TA, Serdobinskaya-Kanivets EN, Bondar TN. Interleukin-10 and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. Ukr Ther J. 2012;3-4:58-63).
 8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. Diabetes Care. 2016;39(1 Suppl):14-80.
 9. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? Br J Clin Pharmacol. 2013;75(is 3):645-662.
 10. de Roos B, Mavrommatis Y, Brouwer IA. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. Br J Pharmacol. 2009;158(2):413-428. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00189.x>
 11. Figueras M, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ, Argilés JM. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes: improvement of the inflammatory status. Obesity. 2010;19(1):362-369.
 12. Gazem RAA, Chandrashekariah SA. Omega fatty acids in health and disease: A review. J Pharmacy Res. 2014;8(8):1027-1044.
 13. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care. 1998;21(10):2191-2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>
 14. Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. Cytokine. 2012;57(1):136-142. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.09.029>
 15. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med. 2012;367(7):309-318.
 16. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? World J Diabetes. 2015;6(2):245-258. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.245>
 17. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):639-653. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>

Стаття надійшла до редакції журналу 31 травня 2017 р.

Уміст деяких про- і протизапальних чинників крові та інсулінова резистентність у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, вплив на них омега-3 поліненасичених жирних кислот

В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко

Вступ. Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КВАН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу характеризується ураженням нервових волокон парасимпатичного і симпатичного відділів вегетативної нервової системи. Її вважають незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності.

Рекомендації Американської діабетологічної асоціації (2016) передбачають використання препаратів омега-3 поліненасичених вищих жирних кислот (ω -3 ПНЖК) для лікування дисліпопротеїнемій у хворих на ЦД і серцево-судинні захворювання. Однак інформація про особливості використання ω -3 ПНЖК для лікування хворих на ЦД 2-го типу з КВАН має фрагментарний характер, а тому вимагає подальшого уточнення.

Мета. Дослідити вміст деяких про- і протизапальних чинників крові та інсулінову резистентність у хворих на цукровий діабет 2-го типу з кардіоваскулярною автономною нейропатією, а також вплив на них омега-3 поліненасичених жирних кислот.

Матеріали й методи. Обстежено 48 хворих на ЦД 2-го типу (16 жінок, 32 чоловіки віком 50–59 років). 12 пацієнтів із ЦД 2-го типу були без КВАН, 36 (вік 50–59 років, тривалість захворювання 1–6 років, показник глікованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}) ($7,1 \pm 0,6$) %) – із функціональною стадією КВАН. Контрольна група – 15 практично здорових людей віком $51,9 \pm 3,2$ року.

У крові визначали концентрацію глюкози, імунореактивного інсуліну (ІРІ), індекс ІР (НОМА-ІР), рівень високочутливого С-реактивного протеїну (вчСРП), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8 та ІЛ-10, показники співвідношення ФНП- α /ІЛ-10.

Пацієнтів із ЦД 2-го типу та функціональною стадією КВАН стратифіковано на дві групи: 1-ша група (21 хворий) три місяці отримувала стандартне цукрознижувальне лікування та 1 капсулу на добу препарату ω -3 ПНЖК, який містить в одній капсулі ~90,0 % етилових ефірів ПНЖК (1000,0 мг), зокрема, етилових ефірів ейкозапентаєнової – 460,0 мг, докозагексаєнової кислоти – 380,0 мг і 4,0 мг α -токоферолу ацетату; 2-га група (15 хворих) три місяці отримувала стандартне цукрознижувальне лікування (контрольна група).

Результати. Збільшення концентрації ІРІ, показників НОМА-ІР в крові хворих на ЦД 2-го типу без КВАН супроводжується статистично значущим збільшенням умісту вчСРП, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 порівняно з контрольною групою. Функціональна стадія КВАН у хворих на ЦД 2-го типу супроводжується статистично значущим збільшенням умісту ІРІ, вчСРП, ФНП-альфа, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та рівня співвідношення ФНП- α /ІЛ-10 порівняно з хворими на ЦД 2-го типу без КВАН. Отримані результати можуть свідчити про порушення цитокінового співвідношення, а саме – компенсаторного типу цитокінового дисбалансу.

Призначення хворим на ЦД 2-го типу з функціональною стадією КВАН препарату ω -3 ПНЖК сприяло статистично значущому зниженню концентрації вчСРП, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8 та рівня співвідношення ФНП- α /ІЛ-10, однак не впливало на вміст ІЛ-10, HbA_{1c} , ІРІ, а також показники НОМА-ІР.

Висновки. Отримані результати можуть свідчити про зниження активності прозапальної ланки імунної відповіді й дають змогу розглядати препарат омега-3 поліненасичених жирних кислот як перспективний фармакологічний агент у комплексному лікуванні функціональної стадії кардіоваскулярної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіоваскулярна автономна нейропатія, ω -3 поліненасичені жирні кислоти, інсулінова резистентність, маркери запалення.

Content of Some Pro- and Anti-inflammatory Factors, Insulin Resistance Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Autonomic Neuropathy, Influence of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on These Parameters

V. Serhiyenko, O. Serhiyenko

Introduction. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a serious complication of diabetes mellitus (DM), that is strongly associated with increased risk of cardiovascular mortality. CAN among type 2 DM (T2DM) patients, is characterized by lesion of nerve fibers in the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system, is diagnosed unsatisfactorily and may be accompanied by severe postural hypotension, decreased tolerance to the physical loadings, and cause the cardiac arrhythmias, ischemia of coronary vessels, "silent" myocardial infarction (MI), sudden death syndrome. CAN manifests in a spectrum of things, ranging from resting tachycardia and fixed heart rate to development of "silent" MI. Although it is a common complication, the significance of CAN has not been fully appreciated and there are no unified treatment algorithms for today. The pathogenetic treatment of CAN include lifestyle modification, intensive glycemic control, treatment of dyslipoproteinemia (DLP), correction of metabolic abnormalities in the myocardium, thrombosis prevention, prescription of α -lipoic acid, aldose reductase inhibitors; γ -linoleic acid, acetyl-L-carnitine, antioxidants, long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs), vasodilators, vitamin B₁ and some other substances. American Diabetes Association (2016) recommend the prescription of ω -3 PUFAs in algorithms of DLP treatment among patients with T2DM and cardiovascular diseases. However, the data about the ω -3 PUFAs effectiveness are incomplete, the future investigation are needed.

The **aim** of the study was to investigate the content of some pro- and anti-inflammatory factors, insulin resistance parameters in patients with T2DM and CAN, influence of ω -3 PUFAs on these parameters.

Materials and methods. The study involved 48 patients with T2DM (16 women, 32 men, patients were aged between 50-59 years), among them: 1) 12 patients with T2DM without CAN; 2) 36 (aged 50-59 years, disease duration 1-6 years, glycated haemoglobin (HbA_{1c}) level ($7,1 \pm 0,6$) %) – with functional CAN stage. Control group - 15 healthy people of median age ($51,9 \pm 3,2$) years.

The concentration of glucose, immunoreactive insulin (IRI), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-8 and IL-10 in the blood were determinate; insulin resistance index (HOMA-IR) and TNF- α /IL-10 ratio were calculated.

Patients with T2DM and functional stage of CAN were divided into 2 groups: patients of 1st group (n = 21) received one capsule/day of the ω -3 PUFAs in addition to standard treatment, each one gram capsule of the ω -3 PUFA contains approximately 465 mg of eicosapentaenoic and 375 mg of docosahexaenoic acid and 4,0 g of tocopherol acetate; patients of 2nd group (n = 15) received standard glucose lowering therapy (control group). The duration of the study was 3 months.

Results. According to the results of our study there can be seen the increase of IRI, HOMA-IR levels are accompanied with increase of hsCRP, TNF- α , IL-6, IL-8 and IL-10 (compared to the control). The development of functional stage of CAN was accompanied with statistically significant increase of IRI, hsCRP, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10

and TNF- α /IL-10 levels (compared to patients with T2DM without CAN). Obtained results could witness about the violation of cytokines dysbalance, development of compensative type of cytokine dysbalance.

The administration of ω -3 PUFAs to patients with T2DM and CAN promoted to the statistically significant decrease in hsCRP, TNF- α , IL-6 and IL-8 levels and TNF- α /IL-10 ratio; but no statistically significant changes of IL-10, HbA_{1c}, IRI and HOMA-IR was found.

Conclusions. Obtained results could witness, that prescription of ω -3 polyunsaturated fatty acids leads to decrease of the proinflammatory immune response activity and allows to consider ω -3 polyunsaturated fatty acids as a promising medicine in the treatment of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, ω -3 polyunsaturated fatty acids, insulin resistance, markers of inflammation.