



<http://www.moderntechno.de/index.php/meit/article/view/meit41-02-035>

DOI: 10.30890/2567-5273.2025-41-02-035

УДК 616.153.915-004.6:616.61:616.379-008.64+616.12-008.331.1:575.174.015.3

## HYPERTRIGLYCERIDEMIA AS A FACTOR OF CARDIORENAL RISK IN PATIENTS WITH DIABETIC KIDNEY DISEASE, ESSENTIAL HYPERTENSION AND G894T (rs 1799983) ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE (eNOS) GENE POLYMORPHISM

ГІПЕРТРИГЛІЦЕРИДЕМІЯ ЯК ЧИННИК КАРДІОРЕНАЛЬНОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК І ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА G894T (rs1799983) ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (eNOS)

Chernyshov V.A. / Чернишов В.А.

Avdeenko I.I. / Авдеенко І.І.

PhD, Doctor of Medical Sciences, Senior Scientific Researcher / д.мед.н., пров. наук. співр.

ORCID: 0000-0001-6189-4595

Nesen A.O. / Несен А.О.

PhD, Doctor of Medical Sciences, Head of Department / д.мед.н., зав. відділу

ORCID: 0000-0002-0834-0216

Savicheva K. O. / Савічева К.О.

Junior Researcher / мол. наук. співр.

ORCID: 0000-0003-1015-8832

Semenovkyh P.S. / Семенових П.С.

PhD, Senior Researcher/ канд.мед.н., старш. наук. співр.

ORCID: 0000-0003-1015-8832

L.T.Mala NIT NAMSU c. Kharkiv, Lyubovi Maloy ave., 2 a, 61039

ДУ «НІТ ім. Л.Т.Малої НАМН України», м. Харків, пр. Любові Малої, 2-а, 61039

**Анотація.** В дослідженні здійснено уточнення наявності взаємозв'язку таких складових гіпертригліцеридемії (ГТГ), як холестерин (ХС) дрібних цільних ліпопротеїдів низької щільності (дцЛПНЩ), тригліцериди (ТГ) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з показниками функції нирок, сироватковим вмістом копептину, кардіоваскулярним (КВР) і кардіометаболічним (КМР) ризиком у хворих на діабетичну хворобу нирок (ДХН) і гіпертонічну хворобу (ГХ) з G894T (rs1799983) поліморфізмом гена eNOS.

Проведено клінічне обстеження 126 пацієнтів – 79 (62,7%) жінок і 47 (37,3%) чоловіків з ДХН I-IV стадії та ГХ II-III стадії у віці від 31 до 82 років (середній вік – (62,61±1,2) років), у яких методом полімеразної ланцюгової реакції досліджено G894T (rs1799983) поліморфізм гена eNOS і виявлено наступні генотипи: GG – 63,5% (n=80), GT – 33,3% (n=42) і TT – 3,2% (n=4).

Як свідчать результати, рецесивний алель T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS імовірно, реалізує свій взаємозв'язок з функціональним станом нирок у пацієнтів з ДХН і ГХ через дефіцит оксиду азоту (NO) в крові та асоційовану з ним ГТГ, що додатково модулюється вісцеральним ожирінням та інсулінемією. Домінантний алель G імовірно, реалізує свою асоціацію зі змінами екскреторної функції нирок у хворих на ДХН і ГХ через втручання в її регуляцію аргінін вазопресину. Алелі G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS причетні до підвищення як КВР, так і КМР у хворих на ДХН і ГХ. При цьому підвищення КВР реалізується через дцЛПНЩ, а підвищення КМР – через їх метаболічні попередники – перенавантажені ТГ частинки ЛПНЩ.

Зроблено висновок, що такі складові ГТГ. Як ХС дцЛПНЩ і ТГ ЛПНЩ є вагомими чинниками кардіоренального ризику у пацієнтів з ДХН і ГХ та G894T (rs1799983)



поліморфізмом гена *eNOS*.

**Ключові слова:** діабетична хвороба нирок, холестерин дрібних щільних ліпопротеїдів низької щільності, тригліцериди ліпопротеїдів низької щільності, атерогенний індекс плазми крові, копентин, G894T (rs1799983) поліморфізм гена *eNOS*, кардіоваскулярний, кардіометаболічний і ренальний ризику.

### Вступ.

Хронічна хвороба нирок (ХХН), як відомо, асоціюється з атерогенними порушеннями ліпідного обміну і відповідними патологічними відхиленнями в ліпопротеїдному профілі плазми крові. Серед класичних факторів кардіоваскулярного ризику (КВР) при ХХН саме дисліпопротеїдемії (ДЛП) відводиться одна із причинних ролей у виникненні серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з розвитком і прогресуванням атеросклерозу. Оскільки ДЛП уявляє собою порушення функції й/або складу ліпідів і ліпопротеїдів (ЛП) крові, яке виникає внаслідок різних причин, в тому числі й ХХН, вона може прискорювати її прогресування. Найбільш типовими рисами ДЛП при ХХН виступають зниження вмісту холестерину (ХС) у складі ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та підвищення сироваткової концентрації тригліцеридів (ТГ), які поєднуються зі структурно-функціональними змінами інших ЛП сироватки крові зокрема, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [37].

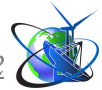
Частинки ЛПНЩ транспортують в циркулюючій крові не тільки ХС, але й інші ліпіди, такі як ТГ. І хоча великі за розміром аполіпопротеїд В (АпоВ)-вмісні ЛП, а саме, хіломікрони (ХМ) і ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), є головними носіями ТГ в циркуляції, значна кількість ТГ може залишатися на поверхні частинок ЛПНЩ. Це може статися через незавершений ліполіз ТГ-вмісних ЛП, або внаслідок переносу ТГ на ЛПНЩ зі збагачених на ТГ ЛПДНЩ в обмін на ефіри ХС за допомогою білка, що переносить ефіри холестерину (БПЕХС). Звичайно 6-10% загальної кількості ТГ крові міститься в ЛПНЩ, але при певних фенотипах ДЛП значно більша фракція ТГ може бути присутньою у складі ЛПНЩ. Порушений ліпопротеїдліполіз та сповільнений кліренс збагачених на ТГ ЛП, які відбуваються при атерогенних патологічних станах, асоційованих з гіпертригліцеридемією (ГТГ), таких як ожиріння, метаболічний синдром (МС) і цукровий діабет (ЦД), можуть призвести до збагачення частинок



ЛПНЩ на ТГ. Частинки ЛПНЩ з надлишковим шаром ТГ, підпадаючи в подальшому під ліпопротеїдліполіз, утворюють дрібні щільні частинки ЛПНЩ (дщЛПНЩ), які суттєво підвищують ризик виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) [42]. дщЛПНЩ вважаються надзвичайно атерогенними, оскільки на відміну від збагачених на ХС великих за розмірами флотуючих частинок ЛПНЩ (вфЛПНЩ), виведення яких із циркуляції здійснюють ЛПНЩ-рецептори печінки, дщЛПНЩ тривалий час перебувають в циркуляції через низьку афінність до відповідних ЛПНЩ-рецепторів печінки. Завдяки своїм дрібним розмірам, вони легко проникають в субендотеліальний шар судинної стінки і завдяки низькій резистентності до окислення ініціюють атерогенез, погіршуючи, таким чином, кардіоваскулярний прогноз пацієнтів з ХХН через зростання рівня КВР [43].

Сьогодні ЦД віднесено до хронічних неінфекційних захворювань, темпи поширеності котрих набули масштабу світової епідемії. До наслідків патофізіологічної дії хронічної гіперглікемії, які асоціюються з пошкодженням нирок, можна віднести неферментне глікозилювання білків, окислювальний стрес, дію вазоактивних факторів і факторів росту, цитокінів, активацію протеїнази, запалення. Продукти незворотного глікозилювання білків порушують структуру й функцію базальної мембрани клубочків і каналців, судинної стінки капілярів клубочків, знижують кліренс із циркулюючої крові атерогенних ліпідів. Діабетична нефропатія або діабетична хвороба нирок (ДХН) належить до хронічних ускладнень ЦД, які підвищують вихід на інвалідність в працездатному віці й смертність населення. Серед причин розвитку термінальної стадії ХХН ДХН вважається головною (20-40% випадків серед пацієнтів із ЦД 2 типу в розвинутих країнах світу) [24].

ДХН є визнаним незалежним фактором ризику (ФР) АССЗ та еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС) за ризиком ускладнень і асоціюється з підвищенням серцево-судинної смертності внаслідок поширеності АССЗ (57,3% в когорті пацієнтів з ДХН) [34]. Поширеності АССЗ серед пацієнтів з ДХН сприяють порушення ліпідного обміну, які при ЦД 2 типу ініціюються

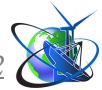


інсулінорезистентністю (ІР), що запускає ліполіз, наслідком котрого є підвищений синтез печінкою ТГ і ЛПДНЩ, перенавантаження ТГ частинок ЛПНЩ, наявність в циркуляції дщЛПНЩ, а також зниження концентрації ХС ЛПВЩ [12,20]. В когорті пацієнтів з ХХН атерогенна ДЛП зустрічається у понад 45,6% чоловіків і понад 31,3% жінок [37].

Поєднання метаболічних розладів (гіперглікемія, ДЛП), які залучаються у розвиток ДХН, зі зниженим вмістом в циркулюючій крові оксиду азоту (NO), що продукується клітинами судинного ендотелію, посилює їх участь у розвитку і прогресуванні ДХН. Як відомо, NO утворюється в клітинах судинного ендотелію із L- аргініну за участю ферменту ендотеліальної синтази оксиду азоту (endothelial nitric oxide synthase) (eNOS) [7].

Ген eNOS розташований на довгому плечі 7-ї хромосоми людини (сегмент q35.1) і складається із 27 екзонів та 26 інтронів, які утворюють ділянку довжиною 24 kb. Існує декілька поліморфізмів гена eNOS, вагомим із котрих є rs1799983 поліморфізм, також відомий як G894T або Glu298Asp поліморфізм, локалізований в 7-му екзоні гена eNOS і утворений в результаті заміни в 894-му кодоні гуаніну (G) на тимін (T) (G894T). Відповідно в 298-й позиції молекули ферменту eNOS виявляється заміна глютамінової кислоти на аспарагінову (Glu298Asp). Досліджено асоціацію rs1799983 поліморфізму гена eNOS з плазмовими рівнями NO і ліпідами. Результати окремих досліджень підтвердили асоціацію T алеля rs1799983 поліморфізму гена eNOS з підвищеними концентраціями в крові загального холестерину (ЗХС), ТГ, ХС ЛПНЩ та зниженим рівнем ХС ЛПВЩ у поєднанні з низьким вмістом NO в циркулюючій крові [1, 21]. Результати інших досліджень не підтвердили наявності подібної асоціації.

Взагалі з моменту відкриття гена eNOS не припиняється активний науковий пошук асоціацій різних варіантів його поліморфізму з патологічними станами і захворюваннями. Повідомляється про патологічну роль алеля T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS в розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), атеросклерозу та метаболічних розладів зокрема, ЦД 2 типу. Встановлено, що



мутантний генотип GT/TT зустрічається в 7,2 рази частіше серед хворих на ЦД 2 типу ніж у осіб без діабету, а наявність мутантного алеля T збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу в 3,07 рази та в 3,08 рази підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень діабету [33, 35]. Щодо мікрovasкулярних ускладнень ЦД 2 типу, таких як ДХН, результати наших власних досліджень підтверджують асоціацію генотипів GT і TT G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS з діабетичним ураженням нирок. Зазначені генотипи серед хворих на ЦД 2 типу і ДХН зустрічаються втричі частіше, ніж в групі контролю, що підтверджує участь алеля T в розвитку ЦД 2 типу та його мікросудинних ренальних ускладнень [33].

Асоціація G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS з метаболічними розладами може реалізуватися через участь системи аргінін-вазопресин в регуляції вуглеводного і ліпідного обміну із залученням NO. Як відомо, надійним біомаркером системи аргінін-вазопресин є копептин – С-кінцевий фрагмент прогормону вазопресину, який виявляє стабільність в сироватці крові та плазмі на відміну від самого вазопресину, визначення концентрації котрого в крові є проблемним внаслідок нестабільності та короткого періоду напіввиведення [38, 41]. Надлишкова концентрація копептину в сироватці крові незалежно асоціюється з підвищеним ризиком ЦД 2 типу і АССЗ, клінічними ознаками МС, такими як гіперінсулінемія (ГІ), вісцеральне ожиріння (ВО), артеріальна гіпертензія (АГ), ГТГ, порушена толерантність до глюкози [6, 38, 41]. Такі складові ГТГ, як дщЛПНЩ, що утворюються з перенавантажених ТГ частинок ЛПНЩ, можуть потенційно залучатися у прогресування ДХН і підвищення КВР при діабетичному ураженні нирок внаслідок проатерогенних властивостей і низької резистентності до окислення. Оскільки генотипи GT і TT G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS асоціюються з розвитком ДХН, уявляє інтерес дослідження взаємозв'язку сироваткових концентрацій ХСдщЛПНЩ і ТГЛПНЩ з показниками функції нирок, сироватковим вмістом копептину та ризиком виникнення або прогресування АССЗ залежно від генотипу.

**Мета роботи** – уточнення наявності взаємозв'язку таких складових ГТГ, як



ХСдщЛПНЩ, ТГЛПНЩ з показниками функції нирок, сироватковим вмістом копептину, КВР і кардіометаболічним ризиком (КМР) у хворих на ДХН і гіпертонічну хворобу (ГХ) з G894T (rs1799983) поліморфізмом гена eNOS.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконано в клінічному відділенні ускладнень артеріальних гіпертензій та коморбідних станів ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (Харків). Проведено клінічне обстеження 126 пацієнтів – 79 (62,7%) жінок і 47 (37,3%) чоловіків з ДХН I-IV стадії й ГХ II-III стадії у віці від 31 до 82 років (середній вік –  $(62,6 \pm 1,2)$  років), у яких методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) досліджено G894T (rs1799983) поліморфізм гена eNOS.

За даними анамнезу, тривалість ЦД 2 типу коливалася у межах від 1 до 22 років і в середньому складала  $(7,1 \pm 0,62)$  років. Гіпертензивний анамнез мав тривалість від 1 до 45 років і в середньому складав  $(14,1 \pm 0,98)$  років. Поєднання ДХН з АССЗ у вигляді ІХС простежувалося в анамнезі у 37 (29,4%) хворих. Клінічною формою ІХС у 29 (23,0%) була стабільна стенокардія напруження I-III функціональних класів. Постінфарктний кардіосклероз з давністю події не менше 6 місяців до залучення в дослідження, за даними медичної документації, був присутнім в анамнезі у 2 (1,6%) хворих. 20 (15,9%) пацієнтів мали анамнестичні вказівки на перенесені цереброваскулярні події: в 13 (10,3%) випадках мозковий інсульт і в 7 (5,6%) випадках – транзиторну ішемічну мозкову атаку. Інфекцію COVID-19 у вигляді пневмонії перенесли 116 (92%) осіб. Паління в анамнезі й зловживання алкоголем були відсутніми у всіх залучених в дослідження пацієнтів.

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: наявність ДХН, підписання форми інформованої згоди на участь у дослідженні, критеріями вилучення – вік молодше 18 років, вагітність, ЦД 1 типу, декомпенсація ЦД, симптоматична АГ, уроджені аномалії сечовивідних шляхів і нирок, термінальна ниркова недостатність, серцева недостатність III-IV функціональних класів за класифікацією NYHA, гострий інфаркт міокарда, інфекційні та запальні процеси, онкологічні захворювання, тяжкі хронічні захворювання печінки,



неконтрольовані хвороби крові, непідписання пацієнтом форми інформованої згоди на участь у дослідженні.

Всім залученим в дослідження особам визначалися показники ліпідного спектра сироватки крові, які отримувалися із венозної крові, що забиралася із ліктьової вени вранці натще, не раніше 12 годин від останнього споживання їжі і в подальшому оброблялася ферментативним методом на автоаналізаторі. Ліпідодіаграма хворих містила шість показників ліпідного обміну: ЗХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і коефіцієнт атерогенності (КА).

Критеріями ДЛП у обстежених хворих вважали рівні  $\text{ЗХС} > 5,0$  ммоль/л,  $\text{ТГ} > 1,7$  ммоль/л,  $\text{ХС ЛПВЩ} < 1,0$  ммоль/л у чоловіків та  $\text{ХС ЛПВЩ} < 1,3$  ммоль/л у жінок і  $\text{ХС ЛПНЩ} > 3,0$  ммоль/л.

Для більш детальної характеристики ліпідного обміну додатково визначали вміст ХС у складі не-ЛПВЩ (різниця між рівнями ЗХС і ХС ЛПВЩ) та обчислювали величини ліпідних співвідношень, що висвітлюють функціонування ліпідотранспортних систем (ЛТС): системи прямого транспорту ХС (ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ і ХС не-ЛПВЩ/ЗХС), зворотного транспорту ХС (ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, КА, ЗХС/ХС ЛПВЩ) і системи ліпопротеїдолізу (ХС ЛПДНЩ/ЗХС, ТГ/ХС ЛПНЩ, ТГ/ХС ЛПВЩ,  $\log(\text{ТГ}/\text{ХС ЛПВЩ})$ ).

Вміст ХС у складі дцЛПНЩ обчислювали за рівнянням Sampson M, et al. (2021) [32]:  $\text{ХС}_{\text{дцЛПНЩ}} (\text{мг/дл}) = \text{ХС ЛПНЩ} (\text{мг/дл}) - \text{ХС}_{\text{вфЛПНЩ}} (\text{мг/дл})$ , де  $\text{ХС}_{\text{вфЛПНЩ}} (\text{мг/дл}) = 1,43 \times \text{ХС ЛПНЩ} (\text{мг/дл}) - [0,14 \times [\ln \text{ТГ} (\text{мг/дл})] \times \text{ХС ЛПНЩ} (\text{мг/дл})] - 8,99$ . Відомо, що  $\text{ХС ЛПНЩ} (\text{мг/дл}) = \text{ХС ЛПНЩ} (\text{ммоль/л}) \times 38,7$ , а  $\text{ТГ} (\text{мг/дл}) = \text{ТГ} (\text{ммоль/л}) \times 88,6$ .

Вміст ТГ у складі ЛПНЩ розраховували за формулою Wolska-Sampson (2024) [42]:  $\text{ТГ ЛПНЩ} (\text{мг/дл}) = (\text{ТГ} (\text{мг/дл}) / 38,5 + \text{ХС не-ЛПВЩ} (\text{мг/дл}) / 5,75 + 9,75 \times \text{ТГ} (\text{мг/дл}) / \text{ХС не-ЛПВЩ} (\text{мг/дл}) + 244 / \text{ХС ЛПВЩ} (\text{мг/дл}) - 2,95$ , де  $\text{ТГ} (\text{мг/дл}) = \text{ТГ} (\text{ммоль/л}) \times 88,6$ ;  $\text{ХС не-ЛПВЩ} (\text{мг/дл}) = \text{ХС не-ЛПВЩ} (\text{ммоль/л}) \times 38,7$  та  $\text{ХС ЛПВЩ} (\text{мг/дл}) = \text{ХС ЛПВЩ} (\text{ммоль/л}) \times 38,7$ .

Для оцінки впливу на виразність показників ліпідного обміну інших метаболічних чинників визначали рівні глюкози в сироватці крові



глюкозооксидазним методом, інсуліну – імуноферментним методом, сечової кислоти (СК) – фосфорновольфрамним методом та проводили антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла) з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Нормальній масі тіла відповідав ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, надлишкової масі тіла (НТМ) – ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирінню – ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

Для діагностики ВО обчислювали відсоток жирових відкладень (ВЖВ) за формулами: для чоловіків:  $1,2 \times \text{ІМТ} + 0,23 \times \text{вік} - 16,2$ ; для жінок:  $1,2 \times \text{ІМТ} + 0,23 \times \text{вік} - 5,4$ . У чоловіків наявність ВО підтверджували при значенні ВЖВ > 25%, у жінок – при ВЖВ > 32%.

Загальну масу жиру (ЗМЖ) розраховували за формулою:  $\text{ЗМЖ} = \text{ВЖВ} \times \text{маса тіла (кг)} / 100$ .

Індекс маси жиру (ІМЖ) як показник внеску жирової тканини (ЖТ) у величину ІМТ обчислювали за формулою:  $\text{ІМЖ (кг/м}^2) = \text{ВЖВ} \times \text{ІМТ} / 100$ . З урахуванням обраних для чоловіків і жінок величин ВЖВ при ВО та верхньої межі нормального значення ІМТ (24,9 кг/м<sup>2</sup>), наявність ВО у чоловіків підтверджували при  $\text{ІМЖ} > 6,2$  кг/м<sup>2</sup>, у жінок – при  $\text{ІМЖ} > 7,9$  кг/м<sup>2</sup>.

Для характеристики стану ІР у печінці обчислювали індекс НОМА-ІР (homeostasis model assessment of insulin resistance) за формулою:  $\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$ . Індекс НОМА-ІР > 2,86 вважали ознакою ІР на рівні печінки.

Для виявлення ІР у м'язах розраховували тригліцерид-глюкозний індекс (ТГГІ) за формулою:  $\text{ТГГІ} = \ln [\text{ТГ (мг/дл)} \times \text{глюкоза (мг/дл)}] / 2$ . Для переведення концентрації ТГ і глюкози із ммоль/л в мг/дл використано відповідні коефіцієнти 88,6 та 18,0. З урахуванням діагностичних критеріїв МС за визначенням Міжнародної діабетичної федерації (2009), зокрема  $\text{ТГ} \geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл) і глюкоза натще  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл), величину ТГГІ > 4,81 вважали ознакою ІР у м'язах.

Індекс ІР – METS-ІР (metabolic score for insulin resistance), який застосовується у скринінгових дослідженнях для визначення чутливості тканин до інсуліну та оцінки КМР, обчислювали за формулою:  $\text{METS-ІР} = \ln [(2 \times$





глюкоза крові (мг/дл) + ТГ (мг/дл)  $\times$  ІМТ (кг/м<sup>2</sup>) / ln [ХС ЛПВЩ (мг/дл)], де  
глюкоза в крові (мг/дл) = глюкоза крові (ммоль/л)  $\times$  18; ТГ (мг/дл) = ТГ (ммоль/л)  
 $\times$  88,6; ХС ЛПВЩ (мг/дл) = ХС ЛПВЩ (ммоль/л)  $\times$  38,7.

З урахуванням діагностичних критеріїв МС за визначенням Міжнародної діабетичної федерації (2009), зокрема ТГ  $\geq$  1,7 ммоль/л (150 мг/дл), глюкоза крові  $\geq$  5,6 ммоль/л (100 мг/дл), ХС ЛПВЩ для чоловіків  $<$  1,04 ммоль/л (40 мг/дл) і  $<$  1,3 ммоль/л (50 мг/дл) для жінок, а також величини ІМТ для НМТ ( $>$  25 кг/м<sup>2</sup>), чутливість тканин до інсуліну в чоловіків вважали зниженою, а КМР підвищеним при METS-IR  $>$  2,46, у жінок - при METS-IR  $>$  2,32.

Діагноз ДХН установлювали за рекомендаціями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2020). Для визначення стадії захворювання розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), що враховує рівень креатиніну в сироватці крові, расу, стать і вік обстеженого. Вміст альбуміну в сечі визначали імуноферментним методом, креатиніну в сечі – колориметричним методом за Яффе, креатиніну в сироватці крові – фотометричним методом (модифікація Яффе без депротеїнізації).

Для визначення в генотипі пацієнтів алелів G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS (гена локалізація 7q35.1) дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) виділяли із лімфоцитів венозної крові стандартним методом з використанням реагентів «NeoPrep50» («Неоген», Україна) згідно інструкції виробника. Генотипування поліморфізму rs1799983 гена eNOS проводили за технологією TaqMan (алель-специфічна ПЛР з детекцією результату в реальному часі) із застосуванням набору TaqMan SNP Assay. Ампліфікацію ДНК проводили за допомогою системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch (BioRad, США). Для дискримінації алелів використовували програмне забезпечення CFX Manager Software (США). Для G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS виділяли алелі G і T та відповідні генотипи: GG (гомозиготність за алелем G або відсутність заміни в 894-му кодоні гуаніну на тимін), GT(гетерозиготність за алелем T або часткова заміна в 894-му кодоні



гуаніну на тимін) і ТТ (гомозиготність за алелем Т або повна заміна в 894-му кодоні гуаніну на тимін).

Для запобігання впливу лікарських засобів на параметри, що досліджувалися, аналізували дані обстеження пацієнтів до призначення їм медикаментозної терапії.

Для статистичної обробки результатів дослідження створювали електронну базу даних з використанням комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2003 та Statistics 23.0. Кількісні ознаки для вибірок, які відповідали Гаусівському розподілу, наведено у вигляді  $M \pm m$  ( $M$  – середнє арифметичне значення,  $m$  – стандартна похибка середньої арифметичної), для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального, - у вигляді медіани ( $Me$ ) та міжквартильного розмаху ( $LQ$  – нижній квартиль,  $UQ$  – верхній квартиль). Для оцінки вірогідності різниці групового порівняння отриманих даних використовували непараметричний критерій ( $t$  - критерій Стьюдента) та Манна-Уїтні для перевірки гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок. Аналіз зв'язків між вибірками здійснювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Для порівняння груп за частотою ознак використовували критерій Краскела-Уолліса ( $\chi^2$ ). Вірогідність змін показників оцінювали за непараметричним критерієм Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Статистичний аналіз генетичних асоціацій проводився з використанням програми SNPStats. Достовірність різниці у розподілі генотипів та алелів G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS між групами хворих оцінювали за критерієм  $\chi^2$  з використанням мультиплікативної, загальної та адитивної (тест Кохрана-Армітаджа) моделей.

### **Результати та обговорення.**

За даними антропометричних вимірювань, серед обстежених пацієнтів з ДХН і ГХ ( $n=126$ ) нормальний ІМТ виявлено у 6 (4,8%) осіб, НМТ – у 34 (27%) обстежених, ожиріння – у 86 (68,2%) пацієнтів. За результатами обчислення антропометричних показників жирових відкладень (ВЖВ, ЗМЖ та ІМЖ),



фенотип ВО виявлено в 122 (96,8%) випадках (у 77 (61,1%) жінок і 45 (35,7%) чоловіків). Показники ліпідного профілю відповідали обраним критеріям ДЛП у 76 (60,3%) пацієнтів. Підвищення рівня ЗХС  $> 5,0$  ммоль/л спостерігалось у 72 (57,1%) обстежених, ТГ  $> 1,7$  ммоль/л – у 74 (58,7%) хворих, ХС ЛПНЩ  $> 3,0$  ммоль/л – у 66 (52,4%) пацієнтів. Вміст ХС ЛПВЩ  $< 1,0$  ммоль/л виявлено у 24 (19%) чоловіків та  $< 1,3$  ммоль/л – у 52 (41,3%) жінок.

За результатами визначення глікемії у венозній крові натще, рівень глюкози 5,6-6,0 ммоль/л виявлено у 38 (30,1%) обстежених, 6,1-6,9 ммоль/л – у 18 (14,3%) осіб, 7,0-7,9 ммоль/л – у 20 (15,9%) пацієнтів, 8,0-8,9 ммоль/л – у решти 50 (39,7%) учасників дослідження. Рівень інсуліну у венозній крові натще відповідав нормальним значенням (3-25 мкОд/мл) у 97 (77%) хворих. Підвищений рівень СК ( $> 0,360$  ммоль/л у жінок і  $> 0,420$  ммоль/л у чоловіків (гіперурикемію (ГУЕ)) зареєстровано у 59 (46,8%) обстежених (42 (33,3%) жінок і 17 (13,5%) чоловіків). За результатами обчислення індексу НОМА-IR, IP у печінці виявлено в 109 (86,5%) випадках (НОМА-IR  $> 2,86$ ), у м'язах – в 93 (73,8%) (ТГГІ  $> 4,81$ ). За результатами визначення індексу IP METS-IR, підвищений КМР внаслідок зниження чутливості тканин до інсуліну мали 39 (30,9%) чоловіків (METS-IR  $> 2,46$ ) і 61 (48,4%) жінка (METS-IR  $> 2,32$ ).

За результатами визначення G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS у залучених в дослідження пацієнтів із ЦД 2 типу і ДХН, що поєднувалася з ГХ, розподіл генотипів був наступним: GG – 63,5% (n=80) GT – 33,3% (n=42) і TT – 3,2% (n=4). Розподіл алельних варіантів в даній групі осіб становив: алель G – 80,2% (n=101), алель T – 19,8% (n=25).

Для виявлення асоціацій алелів G і T з показниками, що досліджувалися, і урахуваючи малу кількість пацієнтів з генотипом TT (n=4), використано домінуючу модель успадкування алелів G і T, в якій здійснено порівняння генотипу GG з генотипом (GT + TT).

ГТГ, як відомо, є ФР виникнення і прогресування ХХН. Імовірний механізм, за яким ГТГ уражує нирки, полягає у впливі оксидативного стресу на ниркові судини з подальшим розвитком гломерулосклерозу. Дані експериментальних



досліджень вказують на асоціацію надлишкових концентрацій в крові ЗХС і ТГ з пошкодженням подоцитів, інтерстиціальної тканини нирок і протеїнуриєю (ПУ). Інтрацелюлярне накопичення ТГ тісно пов'язано з утворенням пінистих клітин. Сьогодні є доведеною участь внутрішньоклітинної акумуляції ТГ в прогресуванні діабетичного ураження нирок. По мірі збільшення сироваткової концентрації ТГ зростає вміст в циркуляції дщЛПНЩ. Їхні прозапальні властивості та низька резистентність до окислення разом із дрібними розмірами сприяють розвитку мезангіального склерозу [36]. дщЛПНЩ переважно походять від збагачених на ТГ частинок ЛПДНЩ (першої підфракції, ЛПДНЩ1), які у надлишку синтезуються печінкою в умовах ІР через постачання ЖТ до печінки великої кількості вільних жирних кислот (ВЖК). Отже, ТГ-вмісні ЛПДНЩ1 є головним регулятором розміру частинок ЛПНЩ. На відміну від ХСдщЛПНЩ, рівень ТГЛПНЩ не виявляє тісної кореляції зі складовими МС, а тому продукція печінкою ЛПДНЩ1, яка відбувається в умовах ІР, не може бути вагомим регулятором ТГ складу частинок ЛПНЩ. Механізми, внаслідок котрих утворюються дщЛПНЩ, відбуваються за участю БПЕХС і ферменту печінкової тригліцеридліпази (ПТГЛ). Перенавантажені ТГ частинки ЛПНЩ1 стають субстратом для дії БПЕХС, який переносить ТГ з ЛПДНЩ1 на частинки ЛПНЩ. Останні, отримавши ТГ, стають субстратом для дії ПТГЛ – ферменту, який здійснює гідроліз ТГ-вмісних ЛПНЩ, наслідком якого є поява в циркуляції дщЛПНЩ. Умови, за якими може підвищитися вміст ТГ у складі ЛПНЩ, налічують підвищену активність БПЕХС та знижену активність ПТГЛ. При ІР, ЦД 2 типу активність ПТГЛ підвищується, що призводить до появи в циркуляції дщЛПНЩ. Отже, по відношенню до активності ПТГЛ, такі показники ліпідного обміну, як ТГЛПНЩ і ХСдщЛПНЩ знаходяться у зворотній залежності один від одного. Це означає, що чим вище вміст ТГ у складі ЛПНЩ, тим нижче рівень ХСдщЛПНЩ, або знижена активність ПТГЛ підвищує ТГЛПНЩ і знижує ХСдщЛПНЩ. Цим почасти можна пояснити переважну асоціацію ХСдщЛПНЩ з компонентами МС і обмежену асоціацію з останніми такого показника, як ТГЛПНЩ [12]. Одночасно внаслідок гідролізу відбувається зниження



концентрації частинок ЛПДНЩ нормальних розмірів, із яких утворюються вфЛПНЩ, і концентрація останніх в циркуляції знижується, що призводить до зменшення вмісту ХС у складі ЛПНЩ і є властивим для ГТГ [26].

У пацієнтів з ДХН і ГХ, залучених в дослідження, підвищення рівня ТГ не поєднувалося зі зниженням сироваткового вмісту ХС ЛПНЩ внаслідок змішаного фенотипу діабетичної ДЛП (показник не мав вірогідних відмінностей від аналогічного при рівні ТГ < 1,7 ммоль/л ( $p=0,723$ )) (таблиця 1). Підвищення вмісту ТГ у складі ЛПНЩ при ГТГ (рівень ТГ > 1,7 ммоль/л) не супроводжувалося зниженням концентрації ХСдщЛПНЩ, що імовірно, пов'язано з підвищеною активністю як БПЕХС, так і ПТГЛ у залучених в дослідження пацієнтів з ДХН і ГХ. Можна також припустити, що підвищення концентрації ХСдщЛПНЩ було імовірно, зумовлено присутністю в циркуляції надлишку дщЛПНЩ через гідроліз збагачених на ТГ частинок ЛПНЩ, що підтверджується відповідною динамікою ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПНЩ (підвищення показника в 2,2 рази при ГТГ у порівнянні з нормальним рівнем ТГ ( $p < 0,05$ ), таблиця 1).

Ліпідне співвідношення ТГ/ХСЛПНЩ вважається ліпідним маркером, який вказує на наявність в циркуляції надлишку дщЛПНЩ при ГТГ у хворих на ЦД 2 типу. Як показали дослідження, при вимірюванні сироваткових концентрацій ТГ і ХС ЛПНЩ в ммоль/л у пацієнтів із ЦД 2 типу величина співвідношення ТГ/ХС ЛПНЩ  $\geq 1,1$  за своєю якісною діагностичною цінністю (чутливість 90,0%, специфічність 93,9%) перевершує такий відомий ліпідний маркер, як ХС неЛПВЩ (чутливість 56,7%, специфічність 78,8%). Ліпідне співвідношення ТГ/ХС ЛПНЩ є першою формулою, зручною для оцінки присутності в циркуляції надлишку дщЛПНЩ та збагачених на ТГ ЛП незалежно від статинотерапії [26].

В проведеному нами дослідженні при ГТГ співвідношення ТГ/ХС ЛПНЩ корелювало з ТГЛПНЩ як метаболічним попередником ХСдщЛПНЩ ( $r=0,501$ ;  $p=0,001$ ). У залучених в дослідження пацієнтів з ДХН і ГХ спостерігався кореляційний взаємозв'язок рівня ТГЛПНЩ з ТГГІ ( $r=0,752$ ;  $p < 0,001$ ), показником, який свідчить про наявність при МС або ЦД 2 типу ІР в м'язах. Стан



IP в м'язах, в свою чергу, сприяв збагаченню на ТГ частинок ЛПНЦ і гідролізу ТГ-вмісних ЛПНЦ за участю ферменту ПТГЛ з утворенням ХСдцЛПНЦ (коефіцієнт кореляції між ХСдцЛПНЦ і ТГГІ складав  $r=0,540$ ;  $p=0,004$ ).

**Таблиця 1 - Показники ліпідного спектра кров й стану ЛТС у пацієнтів з ДХН і ГХ залежно від рівня ТГ**

Показник (M±m)	ТГ<1,7 ммоль/л (n=52)	ТГ<1,7 ммоль/л (n=52)	P
ЗХС, ммоль/л	4,46±0,25	5,65±0,19	=0,836
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	1,20±0,07	1,09±0,04	=0,093
ТГ, ммоль/л	1,27±0,06	3,12±0,23	<0,001
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0,57±0,02	1,41±0,10	<0,001
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	2,69±0,23	3,15±0,19	=0,723
КА, од	3,01±0,28	4,49±0,26	=0,412
ХС не-ЛПВЦ, ммоль/л	3,24±0,24	4,55±0,20	=0,808
ХС неЛПВЦ / ЗХС, од	0,71±0,02	0,99±0,20	=0,232
ЗХС / ХС ЛПВЦ, од	4,01±0,29	5,49±0,26	=0,429
ХС ЛПНЦ / ХС ЛПВЦ, од	2,24±0,23	2,89±0,27	=0,473
ТГ / ХС ЛПВЦ, од	1,06±0,07	2,86±0,19	<0,001
ХС ЛПДНЦ / ЗСХ, од	0,13±0,008	0,25±0,018	<0,001
ТГ / ХС ЛПНЦ, од	0,47±0,16	0,99±0,13	<0,05
ХС дцЛПНЦ, мг/дл	33,31±2,36	50,49±2,58	<0,001
ТГ ЛПНЦ, мг/дл	37,88±1,08	57,09±2,01	<0,001
АПК (log ТГ / ХС ЛПВЦ), од	0,08±0,04	0,36±0,04	<0,001
ХС дц ЛПНЦ(мг/дл) / ХС ЛПНЦ (мг/дл), од	0,32±0,06	0,41±0,09	=0,769

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p<0,05$

Таким чином, у хворих на ДХН і ГХ з ГТГ ТГ-вмісні ЛПНЦ виступають в якості метаболічних попередників дцЛПНЦ. Стан IP в м'язах сприяє збагаченню на ТГ частинок ЛПНЦ при ГТГ і гідролізу ТГ-вмісних ЛПНЦ з



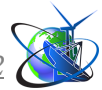
утворенням ХСдщЛПНЩ.

Відомо, що частинки ЛПДНЩ містять 70% ТГ і 10% ефірів ХС, частинки ліпопротеїдів проміжної щільності (ЛППЩ) 20% ТГ і 25% ефірів ХС, частинки ЛПНЩ налічують 10% ТГ і 45% ефірів ХС, ще менша кількість ТГ міститься у складі дщЛПНЩ (7%), а ефіри ХС складають 40% [9]. В структурному відношенні дщЛПНЩ містять менш ХС, ніж АпоВ [11]. Вміст ТГ у складі дщЛПНЩ є також відносно невисоким, тому ТГ склад ЛПНЩ виявляє сильніший взаємозв'язок з ХСдщЛПНЩ, ніж з ХС у складі вфЛПНЩ [12].

В нашому дослідженні у пацієнтів з ДХН і ГХ, у яких виявлено нормальний рівень ТГ в сироватці крові, тригліцеридний склад ЛПНЩ знаходився у зворотній залежності з ХСдщЛПНЩ ( $r=-0,657$ ;  $p < 0,001$ ) і ХСвфЛПНЩ ( $r=-0,774$ ;  $p < 0,001$ ). По мірі підвищення сироваткової концентрації ТГ і збагачення на ТГ частинок ЛПНЩ, знайдений кореляційний взаємозв'язок послаблювався ( $r=-0,464$ ;  $p=0,001$  для ХСдщЛПНЩ і  $r=-0,744$ ;  $p < 0,001$  – для ХСвфЛПНЩ), що імовірно, пов'язано зі збагаченням на ХС вфЛПНЩ при нормальному сироватковому рівні ТГ і навпаки, зі збідненням на ХС дщЛПНЩ при ГТГ.

ХС у складі дщЛПНЩ звичайно складає 20-30% від ХС ЛПНЩ, а співвідношення ХСдщЛПНЩ/ХС ЛПНЩ негативно корелює з розміром частинок ЛПНЩ. Відмінною рисою ХСдщЛПНЩ є пряма кореляція з сироватковою концентрацією ТГ і зворотна кореляція з рівнем ХС ЛПНЩ. Тому у разі комбінованої ДЛП (тип Ів), яка часто спостерігається при ЦД 2 типу, вміст ХС у складі дщЛПНЩ зазвичай вище, ніж при ізольованій ГТГ або гіперхолестеринемії [11].

В нашому дослідженні у пацієнтів з ДХН і ГХ, які мали нормальний рівень ТГ в сироватці крові натще, ХСдщЛПНЩ складав 32% від рівня ХС ЛПНЩ, а при ГТГ – 41% від сироваткового вмісту ХС ЛПНЩ (відмінності невірогідні;  $p=0,769$ ) (таблиця 1). При рівні ТГ  $< 1,7$  ммоль/л у пацієнтів з ДХН і ГХ спостерігалася пряма залежність ХСдщЛПНЩ від сироваткової концентрації ТГ ( $r=0,603$ ;  $p=0,001$ ) і зворотна від вмісту ХС у складі ЛПНЩ ( $r=-0,966$ ;  $p < 0,001$ ). При рівні ТГ  $> 1,7$  ммоль/л сильний зворотний кореляційний зв'язок між



ХСдщЛПНЩ і ХС ЛПНЩ зберігався ( $r=-0,915$ ;  $p < 0,001$ ).

Отже, отримані дані доводять, що у пацієнтів з ДХН і ГХ незалежно від рівня ТГ низький рівень ХС ЛПНЩ асоціюється з підвищенням концентрації ХС у складі дщЛПНЩ, що може свідчити про наявність і небезпечність залишкового (резидуального) КВР.

Пацієнти з ДХН часто демонструють поєднання помірного рівня ХС ЛПНЩ з підвищеним вмістом ХС у складі дщЛПНЩ, що спонукає дослідників на пошук взаємозв'язку між ХСдщЛПНЩ та ренальним і кардіоваскулярним прогнозом [43].

Для ренальних і кардіоваскулярних наслідків при ДХН мають значення тривала присутність дщЛПНЩ в циркуляції та абсорбція цих частинок тканиною артеріальної стінки через їх знижену спорідненість до судинних ЛПНЩ рецепторів і малі розміри [18]. дщЛПНЩ разом із ХС в їхньому складі підпадають під різні атерогенні модифікації (дегідрогенізацію, глікозилювання та оксидацію), які індукують запалення [15]. Якщо асоціація між ХСдщЛПНЩ і ДХН є менш зрозумілою, то стосовно розвитку ДХН і атеросклерозу існують спільні патофізіологічні механізми, які налічують ЕД, макрофагальну інфільтрацію, ДЛП та АГ [24]. Додатково відбувається відкладення ЛП в мезангіумі через пошкоджені ендотеліальні клітини та гломерулярну базальну мембрану, яке стимулює активацію й проліферацію мезангіальних клітин подібно проліферації гладком'язових клітин при атеросклерозі. Мезангіальні клітини вивільнюють хемокіни та продукують молекули адгезії, які залучають моноцити до мезангіуму. Моноцити в подальшому трансформуються в макрофаги і секретують прозапальні медіатори. Окислені ЛПНЩ або недоокислені дщЛПНЩ виявляють цитотоксичні, прозапальні та імуногенні властивості з продукцією су пероксида та цитокінів, індукцією апоптозу та імунної відповіді. Імовірно, саме такими механізмами можна пояснити кореляцію між підвищеним вмістом ХС у складі дщЛПНЩ та виразністю інтерстиціального запалення, яка асоціюється з альбумінурією (АУ) і змінами розрахункової (р) ШКФ [25].





Сурогатним показником наявності в циркуляції дцЛПНЩ є атерогенний індекс плазми крові (АПК), який виступає у якості предиктору розвитку АССЗ і ІР, оскільки уявляє собою логарифм від ліпідного співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ, що тісно корелює зі зниженням чутливості тканин до інсуліну [27].

Асоціація АПК з ризиком виникнення АССЗ реалізується через такі властивості дцЛПНЩ, як тривалий час перебування в циркуляції внаслідок низької спорідненості цих частинок до відповідних ЛПНЩ-рецепторів печінки і тканин; високий ризик проникнення під судинний ендотелій завдяки малим розмірам та низьку резистентність цих частинок до окислення [15, 18].

За даними популяційних досліджень, величина АПК  $< 0,11$  асоціюється з низьким ризиком виникнення АССЗ, значення показника у межах  $0,11-0,21$  відповідає помірному ризику і величина АПК  $> 0,21$  свідчить про високий КВР [29].

В проведеному дослідженні пацієнти з ДХН і ГХ, у яких виявлено нормальний рівень ТГ сироватки крові натще, мали низький КВР в той час як підвищення сироваткового вмісту ТГ  $> 1,7$  ммоль/л супроводжувалося зростанням величини АПК в 4,5 рази ( $p < 0,001$ ) (таблиця 1). Це означає, що ГТГ для пацієнтів з ДХН і ГХ є фактором високого ризику як виникнення, так і прогресування АССЗ. При ГТГ у залучених в дослідження пацієнтів реалізація високого КВР відбувається як через надлишок в циркуляції дцЛПНЩ, про що свідчить кореляційний зв'язок між АПК і ліпідним співвідношенням ТГ/ХС ЛПНЩ ( $r=0,916$ ;  $p < 0,001$ ), так і через вміст ХС у складі надлишкової кількості частинок дцЛПНЩ (коефіцієнт кореляції між АПК і ХС дцЛПНЩ складав  $r=0,509$ ;  $p=0,001$ ). У хворих на ДХН і ГХ АПК також виявляв кореляційний взаємозв'язок з метаболічними попередниками дцЛПНЩ ТГ-вмісними частинками ЛПНЩ ( $r=0,500$ ;  $p=0,001$ ) і зниженням чутливості тканин до інсуліну (коефіцієнт кореляції між АПК і ГТГІ при ГТГ складав  $r=0,595$ ;  $p=0,001$ ).

Отже, у пацієнтів з ДХН і ГХ АПК виступає потужним предиктором розвитку і прогресування АССЗ та наявності зниженої чутливості тканин до інсуліну.



Ремнантний холестерин (РХС) – ліпідний маркер, який має відношення до ГТГ і відображує холестериновий склад збагачених на ТГ ЛП. У стані натще РХС уявляє собою ХС у складі ЛПДНЩ і ЛППЩ. Після вживання їжі РХС – це ХС ХМ. Обчислити вміст РХС в сироватці крові натще можна, використовуючи одну із відомих простих формул [14]:  $\text{РХС} = 3\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПНЩ}$  або  $\text{РХС} = \text{ХС не-ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПНЩ}$ . Із наведених формул випливає, що сироваткова концентрація РХС відповідає рівню ХС ЛПДНЩ. Сьогодні встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу підвищення сироваткової концентрації РХС на 1 ммоль/л супроводжується зниженням рШКФ на 1,43 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> і підвищенням ризику прогресування ДХН до термінальної стадії захворювання на 24% [16].

Добре відома причинна роль ДЛП у розвитку АССЗ та нефропатії. ДЛП може безпосередньо пошкоджувати подоцити, мезангіальні клітини та клітини проксимальних сегментів ниркових каналців, спричиняючи фіброз ниркової тканини та прогресування ХХН. Спостерігається збільшення атеросклеротичного ураження ниркових судин, розвиток гломерулосклерозу, інтрагломерулярної гіпертензії, тубулоінтерстиціального фіброзу внаслідок дії таких чинників, як оксидативний стрес, запалення та накопичення ліпідів у гломерулах. Певна роль належить також низьким рівням вазодилаторів в крові та низьким рівням цитокінів, що стримують рост і проліферацію клітин [46]. РХС робить вагомий внесок в остаточний (резидуальний) КВР навіть якщо рівень ХС ЛПНЩ є адекватно контрольованим [14].

Точний механізм, за яким відбувається внесок РХС у патофізіологію ХХН залишається не зовсім зрозумілим. Атерогенна ДЛП, що спостерігається при ХХН, характеризується надмірною продукцією ТГ-вмісних ЛП та сповільненням їх катаболізму, що призводить до підвищення в циркуляції кількості ремнантних частинок збагачених на ТГ ЛП та РХС. На відміну від ХС ЛПНЩ, ремнантні частинки збагачених на ТГ ЛП шляхом трансцитозу безпосередньо потрапляють в артеріальний ендотелій, сприяючи збільшенню атеросклеротичних уражень ниркових судин. На поверхні ендотеліальних клітин ТГ шар ремнантних частинок підпадає під ліполіз внаслідок дії ферменту ендотеліальної



ліпопротеїдліпази (ЕЛПЛ), що спричиняє вивільнення великої кількості токсичних жирних кислот. РХС може підвищувати експресію молекул адгезії, коагуляційних факторів і запальних протеїнів в ендотеліальних клітинах, сприяючи залученню моноцитів у формування пінистих клітин. ЕД внаслідок токсичного впливу ліпідів на ендотеліальні клітини почасти виникає через інактивацію eNOS, що також сприяє продукції прозапальних цитокінів та атерогенних молекул адгезії [45].

В проведеному дослідженні (таблиця 1) відсоток РХС (ХС ЛПДНЩ) по відношенню до ЗХС (ліпідне співвідношення ХС ЛПДНЩ/ЗХС) при нормальному рівні ТГ складав 13% в той час як при ГТГ був в 1,92 рази вище (25%) ( $p < 0,001$ ). За даними кореляційного аналізу, у пацієнтів з ДХН і ГХ незалежно від рівня ТГ ліпідне співвідношення ХС ЛПДНЩ/ЗХС мало тісний кореляційний взаємозв'язок з АПК ( $r=0,919$ ;  $p < 0,001$ ). А це означає, що підвищення сироваткового рівня РХС збільшує КВР через зростання АПК.

Не виявлено чіткої асоціації підвищення сироваткового вмісту РХС зі зниженням рШКФ у залучених в дослідження пацієнтів, оскільки за наявності у них ГТГ спостерігалася лише тенденція до зниження рШКФ зі збереженням показника на середньому рівні  $> 60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (таблиця 2).

**Таблиця 2 - Показники функції нирок у пацієнтів з ДХН і ГХ залежно від рівня ТГ**

Показник (M±m)	ТГ<1,7 ммоль/л (n=52)	ТГ<1,7 ммоль/л (n=52)	P
Альбумін сечі, мг/добу	34,16±6,38	49,66±10,77	=0,009
Креатинін сечі, ммоль/добу	124,80±9,49	128,11±13,57	=0,333
Альбумін / креатинін сечі, мг/ммоль	0,29±0,05	0,38±0,08	=0,118
Сечовина, ммоль/л	7,47±0,55	8,34±0,69	=0,501
Креатинін, мкмоль/л	83,62±3,89	101,20±5,51	=0,277
ШКФ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	72,96±3,49	67,18±3,33	=0,287

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p < 0,05$



ДХН як ускладнення ЦД 2 типу погіршує фенотип діабетичної ДЛП і підвищує ризик розвитку АССЗ. Результати сучасних досліджень свідчать, що як АУ, так і ниркова дисфункція роблять незалежний внесок в підвищений вміст в сироватці крові збагачених на ТГ ЛП [17]. Цікавими є результати, які свідчать, що підвищення сироваткової концентрації ХСдцЛПНЩ спостерігається при АУ, а не при зниженні рШКФ [13].

В нашому дослідженні ГТГ супроводжувалася вірогідним підвищенням вмісту альбуміну в сечі за добу (таблиця 2) і рівня ХСдцЛПНЩ в сироватці крові (таблиця 1) на тлі тенденції до зниження ШКФ при значенні розрахованого середнього показника  $> 60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>. Тобто, в проведеному дослідженні у хворих на ДХН і ГХ з рівнем ТГ  $> 1,7$  ммоль/л мікроАУ поєднувалася з підвищенням сироваткового рівня ХСдцЛПНЩ за відсутності вірогідного зниження ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, що погоджується з наведеними вище результатами інших дослідників.

Неадекватний глікемічний контроль сьогодні вважається сильним ФР виникнення і прогресування АУ внаслідок пошкодження подоцитів через токсичну дію надлишку кінцевих продуктів глікації. Як свідчать результати сучасних досліджень, сильний кореляційний взаємозв'язок між мікроАУ і глікемією простежується при рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c)  $\geq 7\%$  [39].

IP відіграє вагомую роль у прогресуванні ДХН. Вона прискорює розвиток гломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації шляхом підвищення вмісту NO у просвіті ниркових судин та зростання плазмової концентрації трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ), а також підвищення чутливості ниркової тканини до натрію хлориду через стимуляцію активності натрій залежних котранспортерів глюкози. Додатково IP сприяє ЕД і ПУ завдяки підвищенню рівнів адипокінів, активації рецепторів до ТФР- $\beta 1$ /ТФР- $\beta$ , вона посилює профібротичні й прооксидантні ефекти в клітинах гломерул завдяки зниженню рівня адипонектину і імовірно, підвищенню рівня летпину в крові [2].

В нашому дослідженні прогресування мікроАУ асоціювалося зі зростанням



вмісту в сироватці крові ТГ ( $p=0,009$ ) (таблиця 2) та неадекватним глікемічним контролем (таблиця 3). В умовах гіперглікемії індекс IP METS-IR, який вірогідно підвищувався при ГТГ (таблиця 3), мав кореляційний взаємозв'язок з ліпідним співвідношенням ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ ( $r=0,533$ ;  $p < 0,0001$ ), котре виявляло тенденцію до підвищення при рівні ТГ  $> 1,7$  ммоль/л (відмінності невірогідні у порівнянні з нормальним рівнем ТГ ( $p=0,631$ )) (таблиця 1). Отримані дані свідчать про те, що імовірно, перевага надходження ХС до тканин над його виведенням може бути одним із чинників, які сприяють зниженню чутливості тканин до інсуліну.

**Таблиця 3 - Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з ДХН і ГХ залежно від рівня ТГ**

Показник (M±m)	ТГ<1,7 ммоль/л (n=52)	ТГ<1,7 ммоль/л (n=52)	P
Глюкоза, ммоль/л	7,92±0,72	7,71±0,39	=0,162
Інсулін, мкОд/мл	17,78±1,64	18,65±1,29	=0,662
НОМА-IR, од	5,98±0,61	6,21±0,48	=0,951
ТГГІ, од	4,79±0,26	5,21±0,29	=0,621
METS-IR, од	2,49±0,05	2,63±0,03	=0,02

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p < 0,05$

Важливу роль у прогресуванні ДХН відіграє погіршення ліпідного спектра крові тому що глікозильовані ЛП ініціюють гломерулярне і тубулоінтерстиціальне пошкодження через продукцію прозапальних цитокінів і вільних кисневих радикалів. У більшості досліджень найбільш поширеним фактором прогресування ДХН виступає ГТГ, при якій атерогенні ЛП, включаючи ТГ, ЛПНЩ і ЗХС прискорюють атеросклероз і спричиняють пошкодження гломерул внаслідок ренальної ішемії та оксидативного стресу [22]. Імовірно, саме цими механізмами можна пояснити знайдений в нашому дослідженні кореляційний взаємозв'язок між сироватковим рівнем креатиніну та



головним ліпідним співвідношенням атерогенезу ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ ( $r=0,457$ ;  $p=0,001$ ), підвищення якого асоціюється з прискоренням атеросклерозу та його ішемічних наслідків.

Поширений фактор прогресування ДХН, котрим виступає ГТГ, часто асоціюється з фенотипом ВО. В нашому дослідженні у пацієнтів з ДХН і ГХ антропометричні показники жирових відкладень були підвищеними і не мали вірогідних відмінностей за рівнем ТГ (таблиця 4). Однак саме при підвищеному рівні ТГ такий антропометричний показник, як ВЖВ мав зворотний кореляційний зв'язок з рШКФ ( $r=-0,456$ ;  $p=0,02$ ). Оскільки фенотипу ВО притаманна наявність вісцерального жиру ектопічної локалізації, то фізична компресія вісцерального жиру на нирки може негативно впливати на їх функцію. Проте на нашу думку, найбільш імовірною є реалізація знайденого кореляційного взаємозв'язку між ВЖВ і рШКФ через вторинні порушення ліпідного обміну, що супроводжуються підвищенням вмісту в крові ТГ і зниженням сироваткової концентрації ХС ЛПВЩ – відомими предикторами зниженої ШКФ [37]. В проведеному дослідженні у пацієнтів з ДХН і ГХ підвищення сироваткової концентрації ТГ асоціювалося з фенотипом ВО за обраними антропометричними критеріями (таблиця 4), тенденцією до зниження вмісту ХС у складі ЛПВЩ (таблиця 1) та тенденцією до зниження рШКФ (таблиця 2).

**Таблиця 4 - Антропометричні показники жирових відкладень у пацієнтів з ДХН і ГХ залежно від рівня ТГ**

Показник ( $M \pm m$ )	ТГ < 1,7 ммоль/л (n=52)	ТГ < 1,7 ммоль/л (n=52)	P
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,87±0,88	32,45±0,72	=0,974
ВЖВ, %	42,59±1,80	42,16±1,30	=0,997
ЗМЖ, кг	36,05±2,26	40,02±1,77	=0,997
ІМЖ, кг/м <sup>2</sup>	13,19±0,86	13,81±0,66	=0,474

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p < 0,05$



Відомо, що у хворих на ЦД 2 типу рівні копептину позитивно корелюють з рівнем  $\text{HbA}_{1c}$ , величиною співвідношення альбумін /креатинін сечі, концентрацією креатиніну в сироватці крові і негативно корелюють з рШКФ. Встановлено, що підвищений вміст копептину в циркуляції прискорює зниження ниркової функції незалежно від віку, статі, вихідної величини рШКФ та відомих ФР, причетних до погіршення ниркової функції. Як свідчать дані експериментальних досліджень, негативний вплив вазопресину на нирки опосередковується активацією V2 рецепторів до вазопресину, наслідком якої є антидіуретичний ефект на рівні збиральних трубок, гіперфільтрація та підвищення інтрагломерулярного тиску через дилатацію аферентної артеріоли. Саме внутрішньогломерулярна гіпертензія залишається одним із провідних чинників, причетних до зниження ренальної функції при ДХН [8].

Отримані нами дані свідчать, що у залучених в дослідження пацієнтів з ДХН і ГХ сироватковий вміст копептину вірогідно не відрізнявся при нормальному і підвищеному рівнях ТГ в крові ( $271,93 \pm 52,71$  пг/мл проти  $231,89 \pm 20,34$  пг/мл;  $p=0,289$ ). Однак при рівні ТГ  $< 1,7$  ммоль/л кореляційний взаємозв'язок між копептином і креатиніном ( $r=0,466$ ;  $p=0,001$ ) був більш слабким, ніж при ГТГ ( $r=0,717$ ;  $p < 0,0001$ ). В умовах надлишку ТГ в сироватці крові натще також простежувалася залежність сироваткового вмісту РХС (ХС ЛПДНЩ) від концентрації копептину в циркуляції ( $r=0,417$ ;  $p=0,04$ ), яка може свідчити про вплив вазопресину на продукцію печінкою ТГ-вмісних ЛПДНЩ із ВЖК, що надходять в кров через ліполіз жирових відкладень [5].

Отже, можна припустити, що у хворих на ЦД 2 типу з ГТГ рівень копептину в сироватці крові має відношення до ренальних наслідків захворювання. Він може зростати по мірі зниження екскреторної функції нирок тому що екскреція копептину здійснюється нирками. Другий механізм дозволяє припустити, що по мірі зниження ниркової функції в циркуляцію вивільнюється більше копептину, оскільки відбувається активація системи аргінін-вазопресин, яка спрямована на збереження водного гомеостазу в умовах порушеної концентраційної функції нирок. Тривалі дослідження зі спостереженням за хворими засвідчили, що вміст



копептину в крові підвищується перед зниженням величини рШКФ [3, 38]. Отримані нами дані погоджуються з цим висновком експертів. Так, в нашому дослідженні підвищення сироваткового вмісту ТГ у пацієнтів з ДХН і ГХ супроводжувалося тенденцією до зниження рШКФ (таблиця 2). Рівень копептину в крові пацієнтів був підвищеним при рШКФ  $72,96 \pm 3,49$  мл/хв/  $1,73 \text{ м}^2$  і відповідав величині  $271,93 \pm 52,7$  пг/мл у порівнянні з величиною показника  $231,89 \pm 20,34$  пг/мл при рШКФ  $67,18 \pm 3,33$  мл/хв/  $1,73 \text{ м}^2$  (відмінності невірні;  $p=0,287$ ).

В умовах ДЛП підвищення концентрації ХС не-ЛПВЩ в сироватці крові порушує біодоступність NO, збільшує продукцію реактивних кисневих радикалів, пригнічує активність eNOS та призводить до ЕД. У хворих на ЦД 2 типу саме ДЛП відводиться провідна роль у виникненні ЕД оскільки ДЛП при ЦД 2 типу є частим наслідком гіперглікемії [27]. Підвищені рівні ХС ЛПНЩ знижують біодоступність NO і його продукцію клітинами судинного ендотелію внаслідок пригнічення eNOS через її взаємодію з кальвеоліном-1 [1]. ГТГ вважається незалежним ФР ЕД, наслідком якої є зниження продукції NO судинним ендотелієм [23]. Знижений вміст в сироватці крові ХС ЛПВЩ прискорює апоптоз ендотеліальних клітин, індукований окисленими ЛПНЩ та прозапальними цитокінами внаслідок послаблення плейотропних ефектів ЛПВЩ (антиоксидантного, антиапоптотичного, протизапального, антитромботичного і антипротеолітичного) [7]. Не дивно, що рівень циркулюючого NO позитивно корелює з сироватковою концентрацією ХС ЛПВЩ і негативно з сироватковими рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ та ліпідними співвідношеннями ЗХС/ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ, ТГ/ХС ЛПНЩ і ТГ/ХС ЛПВЩ [27].

Причиною зниження продукції NO ендотеліальними клітинами може бути низька активність ферменту eNOS через мутації відповідного гена [1].

Встановленою є асоціація 894Т алеля G894Т (rs1799983) поліморфізму гена eNOS з ЦД 2 типу [4, 30, 35] та його ускладненнями [31, 33].

Сьогодні розглянуто декілька гіпотез, які пояснюють взаємозв'язок G894Т





(rs1799983) поліморфізму гена eNOS з ЦД 2 типу. Фермент eNOS відіграє роль в функціонуванні нормального інсулінового сигналу як ендотелій залежний релаксуючий фактор. Нормальний інсуліновий сигнал модулює два паралельних механізми, пов'язаних з існуванням двох кіназних систем P13K-Akt і Ras/Raf/MAP. P13K-Akt кіназа регулює вазодилатацію і активує фермент eNOS, підвищує надходження глюкози до тканин через активацію глюкозного транспортеру GLUT4. В умовах IP кіназна система Ras/Raf/MAP не пошкоджується, а страждає саме P13K-Akt кіназа, дія якої знижується через погіршення кровопостачання в результаті порушення вазодилатації [4]. NO, як відомо, модулює метаболізм глюкози, секрецію інсуліну та дію останнього на рівні печінки і периферичних тканин [28]. ЕД через зниження продукції NO ендотеліальними клітинами залучається в патогенез IP і АГ [27].

Проведений нами аналіз розподілу генотипів за рівнем ТГ у пацієнтів з ДХН і ГХ в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS (таблиця 5) свідчить, що із 80 пацієнтів з генотипом GG нормальний рівень ТГ виявлено в 38 (47,5%) випадках, підвищений – у 42 (52,5%) хворих на ДХН і ГХ. В групі пацієнтів носіїв алеля T (n=46) нормальний рівень ТГ мали 14 (30,4%) осіб, підвищений – 32 (69,6%) особи.

**Таблиця 5 - Розподіл генотипів за рівнем ТГ у пацієнтів з ДХН і ГХ в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS**

Генотип	ТГ < 1,7 ммоль/л (n=52)		ТГ > 1,7 ммоль/л (n=52)		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
GG (n=80)	38	73,1	42	56,7	2,031	=0,261
GT+TT (n=46)	14	26,9	32	43,3		

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p < 0,05$



Отже, генотип GG переважав за частотою як в групі пацієнтів з нормальним рівнем ТГ, так і в групі хворих з ГТГ, а домінантний алель G не виявив будь-якої асоціації з підвищеним рівнем ТГ.

Присутність в генотипі хворих рецесивного алеля T супроводжувалася збільшенням випадків ГТГ в 2,3 рази ( $\chi^2=19,741$ ;  $p < 0,001$ ), що дозволяє припустити асоціацію 894T алеля (rs1799983) поліморфізму гена eNOS з підвищеним сироватковим рівнем ТГ. Імовірно, все це відбувається через заміну в 894-му кодоні гена eNOS гуаніну на тимін внаслідок присутності в генотипі хворих рецесивного алеля T, з яким асоціюється або часткова заміна в 894-му кодоні гуаніну на тимін (гетерозиготний генотип GT), або повна заміна при гомозиготному генотипі TT. Відповідно, в 298-й позиції молекули ферменту eNOS виявляється заміщення глютамінової кислоти на аспарагінову (Glu298Asp), яке, змінюючи структуру молекули, знижує активність eNOS і відповідно, стимулюючий вплив ферменту на продукцію NO клітинами ендотелію. Все це призводить до зниженого вмісту NO в циркулюючій крові [1, 21].

Сьогодні принаймні відомі три механізми, за якими NO може знижувати вміст ТГ в сироватці крові. По-перше, NO стимулює метаболізм ТГ через покращення чутливості тканин до інсуліну та збільшення кровопостачання тканин внаслідок вазодилатації. По-друге, NO знижує концентрацію ВЖК, необхідних для синтезу печінкою ТГ, через утворення нових метаболічно активних мітохондрій і активацію карнітин-пальмітил-трансферази 1 – ферменту, який транспортує ВЖК до мітохондрій для  $\beta$ -окислення. По-третє, NO може зменшувати синтез печінкою ТГ через пригнічення новоутворення жирних кислот в гепатоцитах в результаті зниження активності ацетил-коензим А карбоксилази – ферменту, який каталізує елонгацію ланцюга молекул жирних кислот під час їх біосинтезу [10].

Отже, часткова (генотип GT) або повна (генотип TT) заміна глютамінової кислоти на аспарагінову (Glu298Asp) в 298-й позиції молекули eNOS має свої патофізіологічні наслідки у вигляді ГТГ через дефіцит NO в циркуляції.



Сироваткова концентрація ТГ і ХС ЛПДНЩ у пацієнтів з генотипом GT+TT була вірогідно вищою за сироватковий рівень ТГ і ХС ЛПДНЩ у хворих з генотипом GG ( $p=0,025$  і  $p=0,026$  відповідно) (таблиця 6). При цьому як у пацієнтів з генотипом GG, так і у хворих з генотипом GT+TT середній рівень ТГ відповідав ГТГ, виразність якої була більш помітною у разі присутності в генотипі алеля Т.

**Таблиця 6 - Показники ліпідного спектра крові й стану ЛТС у пацієнтів з ДХН і ГХ в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS**

Показник (M±m)	Генотип		P
	GG (n=80)	GT+TT (n=46)	
ЗХС, ммоль/л	4,98±0,19	5,44±0,34	=0,434
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,20±0,05	1,02±0,06	=0,019
ТГ, ммоль/л	2,10±0,16	2,65±0,35	=0,025
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,94±0,07	1,19±0,16	=0,026
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,83±0,19	3,22±0,26	=0,878
КА, од	3,44±0,24	4,62±0,43	=0,031
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	3,78±0,20	4,39±0,34	=0,467
ХС неЛПВЩ / ЗХС, од	0,96±0,23	0,79±0,02	=0,198
ЗХС / ХС ЛПВЩ, од	4,44±0,24	5,62±0,43	=0,031
ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, од	2,61±0,21	3,38±0,30	=0,023
ТГ / ХС ЛПВЩ, од	1,75±0,29	2,59±0,21	=0,017
ХС ЛПДНЩ / ЗСХ, од	0,19±0,02	0,21±0,02	=0,861
ТГ / ХС ЛПНЩ, од	0,74±0,01	0,82±0,03	=0,029
ХС дщЛПНЩ, мг/дл	40,60±2,45	48,97±2,41	=0,033
ТГ ЛПНЩ, мг/дл	46,61±1,89	52,52±2,01	=0,021
АПК (log ТГ / ХС ЛПВЩ), од	0,24±0,05	0,41±0,04	=0,006
ХС дщ ЛПНЩ(мг/дл) / ХС ЛПНЩ (мг/дл), од	0,37±0,11	0,39±0,14	=0,318

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p<0,05$



За генотипами GG і GT+TT не виявлено відмінностей при порівнянні антропометричних показників жирових відкладень, причетних до ГТГ (таблиця 7). Щодо показників вуглеводного обміну, які традиційно асоціюються з ГТГ (рівні глікемії та інсуліну), у пацієнтів з ДХН і ГХ залежно від генотипу в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS, вірогідних відмінностей також не виявлено (таблиця 8).

**Таблиця 7 - Антропометричні показники жирових відкладень у пацієнтів з ДХН і ГХ в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS**

Показник (M±m)	Генотип		P
	GG (n=80)	GT+TT (n=46)	
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,85±0,67	32,20±0,89	=0,805
ВЖВ, %	42,60±1,27	40,61±1,99	=0,831
ЗМЖ, кг	37,46±1,59	37,54±2,35	=0,655
ІМЖ, кг/м <sup>2</sup>	13,18±0,57	13,16±0,93	=0,100

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p < 0,05$

**Таблиця 8 - Показники вуглеводного обміну у пацієнтів з ДХН і ГХ в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS**

Показник (M±m)	Генотип		P
	GG (n=80)	GT+TT (n=46)	
Глюкоза, ммоль/л	7,70±0,47	8,14±0,68	=0,801
Інсулін, мкОд/мл	17,59±1,26	19,27±1,95	=0,374
НОМА-IR, од	5,78±0,44	6,76±0,75	=0,188
ТГГІ, од	4,99±0,05	5,14±0,08	=0,670
METS-IR, од	2,52±0,04	2,68±0,06	=0,023

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p < 0,05$



Групи хворих за генотипом вірогідно відрізнялися лише за величиною індексу IP METS-IR ( $GT+TT > GG$ ;  $p=0,023$ ). Оскільки за ІМТ (таблиця 9) та рівнем глікемії (таблиця 8) пацієнти з ДХН і ГХ не відрізнялись, внесок у підвищення КМР за величиною індексу METS-IR при генотипі  $GT+TT$  робив більш низький сироватковий вміст ХС у складі ЛПВЩ ( $p=0,019$ ) (таблиця 6). Це пов'язано з тим, що у носіїв алеля  $T$   $G894T$  ( $rs1799983$ ) поліморфізму гена eNOS може спостерігатися зменшення сироваткового вмісту ХС у складі ЛПВЩ внаслідок асоціації алеля  $T$  зі зниженням активності eNOS, а звідси, і продукції NO клітинами судинного ендотелію [21]. Відомо, що NO пригнічує активність ендотеліальної ліпопротеїдліпази (ЕЛПЛ), яка гідролізує фосфоліпіди в частинках ЛПВЩ і зменшує розмір останніх, внаслідок чого прискорюється катаболізм ЛПВЩ. Сьогодні встановлено, що підвищена експресія ЕЛПЛ прискорює як печінковий, так і нирковий катаболізм частинок ЛПВЩ. Тому важливим для запобігання зниження концентрації частинок ЛПВЩ в крові є достатня активність eNOS і продукція NO судинним ендотелієм саме для пригнічення експресії ЕЛПЛ [28, 44].

У пацієнтів з ДХН і ГХ, носіїв алеля  $T$ , поєднання ГТГ зі збідненням ХС складу частинок ЛПВЩ супроводжувалося іншими змінами показників метаболізму ліпідів, причетних до підвищення КВР при ДХН. Так, при генотипі  $GT+TT$  у порівнянні з генотипом  $GG$  виявлено більш виразні порушення в системі зворотного транспорту ХС, підтверджені зростанням величин КА ( $p=0,031$ ), ліпідних співвідношень  $ЗХС/ХС$  ЛПВЩ ( $p=0,031$ ) та  $ХС$  ЛПНЩ/ $ХС$  ЛПВЩ ( $p=0,023$ ) (таблиця 6).

ГТГ у носіїв рецесивного алеля  $T$   $G894T$  ( $rs1799983$ ) поліморфізму гена eNOS асоціювалася з перенавантаженням ТГ частинок ЛПНЩ і утворенням із них дщЛПНЩ. При генотипі  $GT+TT$  порівняно з генотипом  $GG$  рівні ТГЛПНЩ і  $ХС$ дщЛПНЩ були вірогідно вище ( $p=0,021$  і  $p=0,033$  відповідно). На більш виразний надлишок в циркуляції дщЛПНЩ у пацієнтів з генотипом  $GT+TT$  на відміну від хворих з генотипом  $GG$  вказувало також підвищення в 1,12 рази ліпідного співвідношення ТГ/ $ХС$  ЛПНЩ ( $p=0,029$ ) і в 1,48 рази ліпідного



співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ ( $p=0,017$ ). АПК у пацієнтів носіїв алеля Т (генотип GT+TT) був в 1,71 рази вище, ніж при відсутності цього алеля в генотипі (генотип GG) ( $p=0,006$ ).

Як при генотипі GG, так і при генотипі GT+TT ризик виникнення або прогресування АССЗ у пацієнтів з ДХН і ГХ був підвищеним (величина АПК складала понад 0,21 для обох генотипів). При обох генотипах підвищений ризик виникнення або прогресування АССЗ реалізувався через дцЛПНЩ, про що свідчив тісний прямий кореляційний зв'язок між АПК і ліпідним співвідношенням ТГ/ХС ЛПНЩ ( $r=0,915$ ;  $p < 0,001$  при генотипі GG і  $r=0,968$ ;  $p < 0,001$  при генотипі GT+TT).

У всіх учасників дослідження спостерігалася знижена чутливість тканин до інсуліну та підвищений КМР (середні значення індексу IP METS-IR перебільшували обрані критерії для жінок і чоловіків як у осіб з генотипом GG, так і у пацієнтів з генотипом GT+TT) (таблиця 8). При цьому певний внесок у підвищення рівня КМР при генотипах GG і GT+TT робила концентрація ТГ у складі ЛПНЩ. Так, при генотипі GG коефіцієнт кореляції між індексом IP METS-IR і ТГЛПНЩ складав  $r=0,587$ ;  $p=0,021$ , а при генотипі GT+TT – відповідно  $r=0,615$ ;  $p=0,019$ . Отже, отримані дані свідчать, що метаболічні попередники дцЛПНЩ, а саме, перенавантажені ТГ частинки ЛПНЩ внаслідок IP, підвищують ризик виникнення або прогресування АССЗ в більшій мірі у пацієнтів з генотипом GT+TT, ніж у хворих з генотипом GG.

Отже, алелі G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS причетні до підвищення як КВР, так і КМР у хворих на ДХН і ГХ. При цьому підвищення КВР реалізується через дцЛПНЩ, а підвищення КМР – через їх метаболічні попередники – перенавантажені ТГ частинки ЛПНЩ.

G894T (rs1799983) поліморфізм гена eNOS у пацієнтів із ЦД 2 типу, як довели дослідження, підвищує ризик макроАУ внаслідок прогресування мікроАУ, асоціюється зі зниженням ШКФ і підвищенням сироваткової концентрації креатиніну, залучаючись, таким чином, у розвиток ДХН. Докази отримано саме для алеля Т і особливо, для генотипу TT, що дозволяє розглядати



їх у якості потужних генетичних чинників розвитку ДХН. Знижена активність eNOS внаслідок заміни в 298-й позиції молекули ферменту глютамінової кислоти на аспарагінову (Glu298Asp) асоціюється з низкою патологічних станів, таких як АГ і атеросклероз, що виступають в ролі потужних ФР ендovasкулярного пошкодження у хворих на ЦД. Змінена внаслідок мутації гена активність eNOS підвищує чутливість ниркових гломерул до уразливої дії метаболічних чинників при ЦД обох типів. Механізм, за яким це відбувається, залишається невідомим. Імовірно, мутації гена eNOS, які лежать в основі дефектного синтезу NO і знижують концентрацію останнього в циркуляції, посилюють прихильність ниркових гломерул до пошкодження і, таким чином, підвищують ризик зниження екскреторної функції нирок [40]. NO, як відомо, регулює ниркову гемодинаміку і реабсорбційну функцію ниркових каналців. Коли пригнічується синтез NO або знижується його концентрація в крові, кровопостачання нирок може погіршуватися, зменшуючи забезпечення киснем ниркової тканини до рівня, за яким починається її пошкодження [19].

Аналіз показників функції нирок у пацієнтів з ДХН і ГХ залежно від генотипу в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS (таблиця 9) свідчить про вірогідно вищий рівень альбуміну сечі й більшу величину співвідношення альбумін/креатинін сечі у пацієнтів носіїв алеля T (генотип GT+TT) порівняно з хворими, в генотипі яких алель T не зустрічався (генотип GG) ( $p=0,015$  і  $p=0,014$  відповідно). Не виявлено асоціації алеля T з погіршенням екскреторної функції нирок внаслідок зниження рШКФ.

За даними кореляційного аналізу, вміст креатиніну в сечі хворих з генотипом GG безпосередньо залежав від сироваткового рівня копептину ( $r=0,748$ ;  $p < 0,001$ ). Імовірно, це пов'язано з тим, що при ЦД рівні копептину в крові звичайно підвищені внаслідок асоційованого з глюкозурією зниження екстрацелюлярного об'єму рідини і відновлення у відповідь на це рецепторної регуляції секреції аргінін вазопресину. Вивільнення в кров останнього у хворих на ЦД сприяє гіперфільтрації й АУ. Підвищений рівень копептину через



гіперфільтрацію може сприяти зростанню концентрації креатиніну в сечі [8].

**Таблиця 9 - Показники функції нирок у пацієнтів з ДХН і ГХ в домінантній моделі успадкування алелів G і T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS**

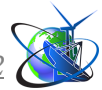
Показник (M±m)	Генотип		P
	GG (n=80)	GT+TT (n=46)	
Альбумін сечі, мг/добу	36,87±6,52	53,15±14,12	=0,015
Креатинін сечі, ммоль/добу	132,43±12,64	115,28±11,02	=0,857
Альбумін / креатинін сечі, мг/ммоль	0,28±0,04	0,45±0,10	=0,014
Сечовина, ммоль/л	8,10±0,78	8,16±0,60	=0,443
Креатинін, мкмоль/л	92,50±5,50	99,61±6,81	=0,667
ШКФ, мл/хв./1,73 м <sup>2</sup>	70,68±3,42	67,87±4,31	=0,801

Примітка: відмінності між показниками вірогідні при  $p < 0,05$

У залучених в дослідження пацієнтів з ДХН і ГХ з G894T (rs1799983) поліморфізмом гена eNOS не виявлено будь-яких змін рШКФ за генотипом. рШКФ у пацієнтів з генотипом GT+TT знаходилася у зворотній кореляційній залежності з антропометричними показниками жирових відкладень, такими як ВЖВ ( $r=-0,609$ ;  $p=0,002$ ), ЗМЖ ( $r=-0,443$ ;  $p=0,034$ ) та ІМЖ ( $r=-0,529$ ;  $p=0,009$ ), котрі традиційно асоціюються з ГТГ як ФР прогресування ДХН. Серед цих показників ЗМЖ і ІМЖ знаходилися у прямій кореляційній залежності з сироватковим рівнем інсуліну – регулятором печінкового синтезу ТГ ( $r=0,523$ ;  $p=0,011$  і  $r=0,419$ ;  $p=0,046$  відповідно).

Отримані дані дозволяють припустити, що рецесивний алель T G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS може реалізувати свій взаємозв'язок з функціональним станом нирок у пацієнтів з ДХН і ГХ через дефіцит NO в крові та асоційовану з ним ГТГ, додатковими регуляторами виразності якої виступають ВО та інсулінемія. Домінантний алель G може асоціюватися зі змінами екскреторної функції нирок у хворих на ДХН і ГХ через втручання в її





регуляцію аргінін вазопресину.

**Висновки.** Таким чином, на підставі результатів проведеного дослідження можна зробити наступні висновки:

1. У хворих на ДХН і ГХ з ГТГ ТГ-вмісні ЛПНЩ виступають у якості метаболічних попередників дщЛПНЩ. Стан ІР сприяє збагаченню на ТГ частинок ЛПНЩ при ГТГ і гідролізу ТГЛПНЩ з утворенням ХСдщЛПНЩ, чому, імовірно, сприяють як підвищена активність БПЕХС, так і підвищена активність ПТГЛ.

2. Прогресування мікроАУ у пацієнтів з ДХН і ГХ асоціюється зі зростанням вмісту в сироватці крові ТГ. Рівень мікроАУ при ГТГ достовірно вище, ніж при нормальному рівні ТГ ( $p=0,009$ ).

3. У хворих на ДХН і ГХ рівень копептину в сироватці крові має відношення до ренальних наслідків захворювання, про що свідчить тісний прямий кореляційний взаємозв'язок між вмістом копептину в циркуляції та сироватковим рівнем креатиніну ( $r=0,717$ ;  $p < 0,001$ ).

4. Домінантний алель G G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS у пацієнтів з ДХН і ГХ не виявляє безпосередньої асоціації з підвищеним сироватковим рівнем ТГ у порівнянні з рецесивним алелем Т, присутність якого в генотипі хворих асоціюється зі збільшенням випадків ГТГ в 2,3 рази ( $\chi^2=19,741$ ;  $p < 0,001$ ).

5. ГТГ у носіїв рецесивного алеля Т G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS асоціюється з перенавантаженням ТГ частинок ЛПНЩ і утворенням із них дщЛПНЩ. При генотипі GT+TT на відміну від генотипу GG сироваткові рівні ТГЛПНЩ і ХСдщЛПНЩ є вірогідно більш високими ( $p=0,021$  і  $p=0,033$ ).

6. Як при генотипі GG, так і при генотипі GT+TT ризик виникнення або прогресування АССЗ у хворих на ДХН і ГХ реалізується через дщЛПНЩ, про що свідчить тісний прямий кореляційний зв'язок між АПК і ліпідним співвідношенням ТГ/ХСЛПНЩ – сурогатним маркером наявності в циркуляції надлишку дщЛПНЩ ( $r=0,915$ ;  $p < 0,001$  при генотипі GG і  $r=0,968$ ;  $p < 0,001$  при генотипі GT+TT).



7. Метаболічні попередники дцЛПНЩ, а саме перенавантажені ТГ частинки ЛПНЩ внаслідок ІР, підвищують ризик виникнення або прогресування АССЗ в більшій мірі у пацієнтів з ДХН і ГХ та генотипом GT+TT, ніж у хворих з генотипом GG (коефіцієнт кореляції між індексом ІР METS-IR і ТГЛПНЩ при генотипі GG складає  $r=0,587$ ;  $p=0,021$  в той час як при генотипі GT+TT він збільшується -  $r=0,615$ ;  $p=0,019$ ).

8. Рівень альбуміну сечі і величина співвідношення альбумін/креатинін сечі є більш високими у пацієнтів з ДХН і ГХ та генотипом GT+TT, ніж у хворих з генотипом GG ( $p=0,015$  і  $p=0,014$  відповідно). Вміст креатиніну в сечі у хворих з генотипом GG безпосередньо залежить від сироваткового рівня копептину ( $r=0,748$ ;  $p < 0,001$ ), що свідчить про втручання аргінін вазопресину в регуляцію екскреторної функції нирок у пацієнтів з ДХН і ГХ.

9. У пацієнтів з генотипом GT+TT рШКФ знаходиться у зворотній кореляційній залежності з антропометричними показниками жирових відкладень, що асоціюються з ГТГ як ФР прогресування ДХН ( $r=-0,609$ ;  $p=0,002$  для ВЖВ;  $r=-0,443$ ;  $p=0,034$  для ЗМЖ і  $r=-0,529$ ;  $p=0,009$  – для ІМЖ). При цьому ЗМЖ і ІМЖ виявляють прямий кореляційний зв'язок з сироватковим рівнем інсуліну – регулятором печінкового синтезу ТГ ( $r=0,523$ ;  $p=0,011$  для ЗМЖ і  $r=0,419$ ;  $p=0,046$  – для ІМЖ).

10. Рецесивний алель Т G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS імовірно, реалізує свій взаємозв'язок з функціональним станом нирок у пацієнтів з ДХН і ГХ через дефіцит NO в крові та асоційовану з ним ГТГ, яка додатково модулюється ВО та інсулінемією. Домінантний алель G імовірно, реалізує свою асоціацію зі змінами екскреторної функції нирок у хворих на ДХН і ГХ через втручання в її регуляцію аргінін вазопресину.

11. Алелі G і Т G894T (rs1799983) поліморфізму гена eNOS причетні до підвищення як КВР, так і КМР у хворих на ДХН і ГХ. При цьому підвищення КВР реалізується через дцЛПНЩ, а підвищення КМР – через їх метаболічні попередники – перенавантажені ТГ частинки ЛПНЩ.



Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження: В.А.Ч.;  
збір матеріалу: А.О.Н., К.О.С., П.С.С.; опрацювання матеріалу: В.А.Ч., К.О.С.;  
написання тексту: В.А.Ч., А.О.Н., К.О.С.; редагування – В.А.Ч., А.О.Н., К.О.С.

### Література:

1. Abdullah S, Jarrar Y, Alhawari H, et al. The influence of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genetic polymorphisms on cholesterol blood levels among type 2 diabetic patients on atorvastatin therapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021; 21 (2): 352-359. Doi: 10.2174/1871530320666200621174858.
2. Adeva-Andany MM, Fernandez-Fernandez C, Funcasta-Canderon R, et al. Insulin resistance is associated with clinical manifestations of diabetic kidney disease (glomerular hyperfiltration, albuminuria, and kidney function decline). *Curr Diabetes Rev*. 2022; 18: e171121197998. Doi: 10.2174/1573399818666211117122604.
3. Al-anbagi LS, Al-Dileamy HM, Hamu AH. Evaluation of copeptin hormone function in chronic renal failure stages and dialysis. *Plant Archives*. 2021; 21 (S1):1052-1056. Doi: <https://doi.org/10.51470/PLANTARCHIVES.2021.v21.S1.162>.
4. Albegali AA, Shahzad M, Mahmood S, et al. Genetic polymorphism of eNOS (G894T) gene in insulin resistance in type 2 diabetes patients in Pakistani population. *Int J Diabetes in Developing Countries*. 2020; 40: 203-208. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13410-019-00775-6>.
5. Atere AD, Ajani OF, Alade OG, et al. Evaluation of diagnostic performance of serum copeptin in correlation with dyslipidemia in obese and non-obese type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Al Ameen J Med Sci*. 2020; 13 (14): 226-233. Doi: <https://www.researchgate.net/publication/344617232>.
6. Barchetta I, Enhorning S, Cimini A, et al. Elevated plasma copeptin levels identify the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *BMC Medicine*. 2019; 17: 85-95. Doi: <https://10.1186/s12916-019-1319-4>.
7. Darwin E, Elfi EF, Decroli E, Elvira D. The relationship between endothelial nitric oxide synthase with dyslipidemia in coronary heart disease. *Open Access Maced*



J Med Sci. 2020; 8 (A): 537-542. Doi: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4510>.

8.El-Soudany NN, El-Din Bessa SS, Morad HA, Selim AAM. Plasma copeptin level in type 2 diabetic patients and its role in diabetic nephropathy. The Egyptian Journal of Internal Medicine. 2023; 35: 31-39. Doi: <https://doi.org/10.1186/s43162-023-00207-2>.

9.Ginsberg HM, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2021; 42 (47): 4791- 4806. Doi: [10.1093/eurheartj/ehab551](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551).

10.Higashibata T, Hamajima N, Naito M, et al. eNOS genotype modifies the effect of leisure-time physical activity on serum triglyceride levels in a Japanese population. Lipids in Health and Disease. 2012; 11: 150. Doi: <http://www.lipidworld.com/content/11/1/150>.

11.Hirano T. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol measurement in type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2025; 16: 370-383. Doi: [10.1111/jdi.14398](https://doi.org/10.1111/jdi.14398).

12.Hirano T, Kodera R, Hirashima T, et al. Metabolic properties of low-density lipoprotein triglycerides in patients with type 2 diabetes, comparison with small dense LDL-cholesterol. J Atheroscler Thromb. 2022; 29 (5): 762-774. Doi: [10.5551/jat.62789](https://doi.org/10.5551/jat.62789).

13.Hirano T, Satoh N, Kodera R, et al. Dyslipidemia in diabetic kidney disease classified by proteinuria and renal dysfunction: A cross-sectional study from a regional diabetic cohort. J Diabetes Investig. 2022; 13 (4): 657-667. Doi: [10.1111/jdi.13697](https://doi.org/10.1111/jdi.13697).

14.Hu X, Liu Q, Guo X, et al. The role of remnant cholesterol beyond low-density lipoprotein cholesterol in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2022; 21:117. Doi: [10.1186/s12933-022-01554-0](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01554-0).

15.Kanonidou C. Small dense low-density lipoproteins. Analytical review. Clin Chim Acta. 2021; 520: 172-178. Doi: [10.1016/j.cca.2021.06.012](https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.06.012).

16.Karakasis P, Patoulias D, Rizzo M, et al. Association between remnant



cholesterol and chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obese Metab.* 2025; 27: 2573-2583. Doi: 10.1111/dom.16258.

17.Khadka S, Yadav GK, Subedi P, et al. Association of urinary albumin-to-creatinine ratio with lipid abnormalities and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of Medicine and Surgery.* 2023; 85: 4329-4333. Doi: <http://dx.doi.org/10.1097/MS9.0000000000001045>.

18.Krauss RM. Small dense low-density lipoprotein particles: Clinically relevant? *Curr Opin Lipidol.* 2022; 33(3): 160-166. Doi: 10.1097/MOL.0000000000000824.

19.Li H, Shu G, Gao H. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 894 G>T polymorphism and diabetic nephropathy susceptibility: A meta-analysis. *Pteridines.* 2022; 33: 49-57. Doi: <https://doi.org/10.1515/pteridines-2022-0042>.

20.Liu K, Cooper ME, Chai Z, Liu F. High-density lipoprotein in patients with diabetic kidney disease: friend or foe? *Int J Mol Sci.* 2025; 26: 1683. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26041683>.

21.Luo Z, Jia A, Lu Z, et al. Association of the NOS3 gene rs1799983 polymorphism with circulating nitric oxide and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2019; 95 (1125): 361-371. Doi: 10.1136/postgradmedj-2019-136396.

22.Migdalis IN, Ioannidis IM, Papanas N, et al. Hypertriglyceridemia and other risk factors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: a hospital-based clinic population in Greece. *J Clin Med.* 2022; 11 (11): 3224. Doi: 10.3390/jcm11113224.

23.Moon JH, Kim K, Choi SH. Lipoprotein lipase: is it a magic target for the treatment of hypertriglyceridemia? *Diabetes Obesity and Metabolism.* 2022; 37 (4): 575-586. Doi: <https://doi.org/10.3803/dom.2022.402>.

24.Natesan V, Kim SJ. Diabetic nephropathy – a review of risk factors, progression, mechanism and dietary management. *Biomol Ther.* 2021; 29 (4): 365-372. Doi: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2020>.

25.Opazo-Rios L, Mas S, Marin-Royo G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2632. Doi: 10.1016/ijms21072632.



26.Ouchi G, Komiya I, Taira Sh, et al. Triglyceride/low-density lipoprotein cholesterol ratio is the most valuable predictor for increased small, dense LDL in type 2 diabetes patients. *Lipids in Health and Disease*. 2022; 21:4-16. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01612-8>.

27.Palem SP, Abraham Ph. Atherogenic index of plasma an indicator for predicting cardiovascular risk in addition to endothelial dysfunction in type 2 diabetic subjects. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018; 12 (6): BC 21- BC 24. Doi: 10.7860/JCDR/2018/31834.11690.

28.Pi X, Xie L, Patterson C. Emerging role of vascular endothelium in metabolic homeostasis. *Circ Res*. 2018; 123 (4): 477-494. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.3132237.

29.Raslova K, Dobiasova M, Hubacek JA, et al. Association of metabolic and genetic factors with cholesterol esterification rate in HDL plasma and atherogenic index of plasma in a 40 years Slovak population. *Physiol Res*. 2011; 60 (5): 785-795. Doi: 10.33549/physiolres.932069.

30.Rizvi S, Raza ST, Rahman Q, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and norepinephrine transporter (NET) genes polymorphism with type 2 diabetes mellitus. *Mol Biol Rep*. 2019; 46 (5): 5433-5441. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04998-y>.

31.Saladi SM, Radfar M, Hamidi AK, et al. Association between the polymorphism of Glu298Asp in exon 7 of the eNOS gene with foot ulcer and oxidative stress in adult patients with type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2018; 42 (1): 18-22. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.03.001>.

32.Sampson M, Wolska A, Warnick R, et al. A new equation based on the standard lipid panel for calculating small dense low-density lipoprotein cholesterol and its use as a risk enhancer test. *Clinical Chemistry*. 2021; 67 (7): 987-997. Doi: 10.1093/clinchem/hvab048.

33.Savicheva Kateryna, Nesen Andrii, Semenovych Polina. Polymorphism rs 1799983 of the eNOS gene in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2024; 1 (44): 5-60. Doi:



<http://mmj.nmuofficial.com>.

34.Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2020; 22: 3-15. Doi: 10.1111/dom.14007.

35.Sendesni R, Grira N, Lamine O, et al. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) Glu298Asp gene polymorphism (G894T) as a risk factor for type 2 diabetes mellitus in Tunisian population. *Open Access Library Journal*. 2018; 5: e4171. Doi: <https://doi.org/10.4236/oalib.1104171>.

36.Soohoo M, Hashemi L, Hsiung J-T, et al. Association of serum triglycerides and renal outcomes among 1,6 million US veterans. *Nephron*. 2022; 146: 457-468. Doi: 10.1159/000522388.

37.Suh SH, Kim SW. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: An update overview. *Diabetes Metab J*. 2023; 47: 612-629. Doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0067>.

38.Szmygin H, Szydelko J, Matyjaszek-Matuszek B. Copeptin as a novel biomarker of cardiometabolic syndrome. *Endokrynol Pol*. 2021; 72 (5): 566-571. Doi: 10.5603/EP.a2021.0072.

39.Ullah A, Khan R, Khan J, et al. Microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus and glycemic control. *Arch Nephrol Urol*. 2020; 3: 05-016. Doi: 10.26502/anu.2644-2833015.

40.Varghese S, Kumar SG. Role of eNOS and TGF $\beta$ 1 gene polymorphisms in the development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients in South Indian population. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2022; 23: 2. Doi: <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00216-w>.

41.Vasileva D, Runev N, Manov E, et al. Should we measure copeptin levels in patients with pre-metabolic and metabolic syndrome? *Acta Medica Mediterranea*. 2018; 34: 1201-1206. Doi: 10.19193/0393-6384\_2018\_5\_184.

42.Wolska A, Sampson M, Zubiran R, et al. An equation for estimating low-density lipoprotein triglyceride content and its use for cardiovascular disease risk stratification. *Front Cardiovasc Med*. 2024; 11 : 1452869. Doi:



10.3389/fcvm.2024.1452869.

43. Yang Q, Zou Y, Lang Y, et al. Estimated small dense low-density lipoprotein cholesterol and the risk of kidney and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease. *Renal Failure*. 2024; 46 (2): 2369701. Doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2369701>.

44. Yu JE, Han SY, Wolfson B, Zhou Q. The role of endothelial lipase in lipid metabolism, inflammation, and cancer. *Histol Histopathol*. 2018; 33 (1): 1-10. Doi: 10.14670/HH-11-905.

45. Yuan Y, Hu X, Zhang S, et al. Remnant cholesterol pre-inflammatory state and chronic kidney disease: association and mediation analyses. *Renal Failure*. 2024; 46: 2361094. Doi: 10.1080/0886022X.2024.2361094.

46. Zhang Y-B, Sheng L-T, Wei W, et al. Association of blood lipid profile with incident chronic kidney disease: a mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2020; 300 : 19-25. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.020.

**Abstract.** *The study defined more precise a presence of relationship between such components of hypertriglyceridemia (HTG) as small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C), low-density lipoprotein triglycerides (LDL-TG) and characteristics of renal function, serum copeptin concentration, cardiovascular (CVR) and cardiometabolic (CMR) risk in patients (pts) with diabetic kidney disease (DKD) combined with essential hypertension (EH) who had G894T (rs1799983) endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphism.*

*126 pts included 79 (62,7%) females and 47 (37,3%) males with DKD of I-IV stages and EH of II-III stages aged 31 to 82 years old (average age is (62,6±1,2) years old) were clinically examined. With a use of polymerase chain reaction all of them were genotyped for a presence of G and T alleles of G894T (rs1799983) eNOS gene polymorphism. There were 63,5% of pts (n=80) with GG genotype, 33,3% of pts (n=42) with GT genotype and rest 3,2% of pts (n=4) with TT genotype.*

*As the results show, a recessive allele T of G894T (rs1799983) eNOS gene polymorphism is probably realized its relationship with renal functional state in pts with DKD and EH through nitric oxide (NO) deficit and associated HTG modulated by visceral obesity and insulinemia. Dominant allele G of the same gene polymorphism is probably realized its association with excretory renal function in pts with DKD and EH through involvement of arginine vasopressin in its regulation. Alleles G and T of G894T (rs1799983) eNOS gene polymorphism are related to elevation of CVR and CMR in pts with DKD and EH. In this case CVR elevation is realized through sdLDL and CMR elevation is realized through their metabolic predecessors in particular, LDL particles overloaded with TG.*

*It was concluded that such components of HTG as sdLDL-C and LDL-TG were significant factor of cardirenal risk in pts with DKD and EH who had G894T(rs1799983) eNOS gene polymorphism.*

**Key words:** *diabetic kidney disease, small dense low-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, atherogenic blood plasma index, copeptin, G894T (rs1799983) eNOS gene polymorphism, cardiovascular, cardiometabolic and renal risk.*





*Науковий керівник: д.мед.н. Несен А.О.*

*Стаття підготовлена в рамках НДР № 0124U000252*

Статтю надіслано: 19.10.2025 р.

© Чернишов В.А.