

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БОРОДАВКО ОЛЬГА ІВАНІВНА



УДК 616-008.9:577.121.7]:616.379-008.64-06:  
616.71-007.23]:614.7]]-07-085(1-31)

**ОЦІНКА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ  
У ОСІБ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ  
ТА ОСТЕОПОРОЗУ, ЯКІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЮТЬ В УМОВАХ  
ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор, **Кривенко Віталій Іванович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Кузнцова Любов Пилипівна**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України, професор кафедри загальної практики – сімейної медицини, гастроентерології, фізичної та реабілітаційної медицини;

доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України **Головач Ірина Юрївна**, клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, керівник центру ревматології.

Захист відбудеться «09» вересня 2020 року о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «09» листопада 2020 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

Н.С. Михайловська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** За даними Міжнародної федерації діабету, у світі налічується близько 400 млн осіб, хворих на цукровий діабет (ЦД), із них 90 % складає ЦД 2 типу (Williams R., 2019). Майже у 50 % цих пацієнтів реєструється остеопороз (ОП) або остеопенія (Hui Xu. et al., 2020). Встановлено, що зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), низькоенергетичні переломи та зменшення рівня остеокальцину (ОК) у сироватці крові асоціюються з підвищенням смертності у хворих на ЦД 2 типу і складають вагомому медико-соціальну та економічну проблему (Miyake H., 2018; Kim KM. et al., 2019).

Науковці вважають, що у хворих на ЦД 2 типу остеопороз та остеопенію необхідно розглядати як ускладнення основного захворювання, при цьому ризик переломів (РП), у порівнянні з особами без діабету, зростає у 1,4 - 1,7 раза (Yamamoto M., 2015). Після розвитку остеопоротичного низько енергетичного перелому більше половини пацієнтів не можуть пересуватися без сторонньої допомоги, а близько третини – втрачають здатність до самообслуговування (Головач І.Ю. та співавт., 2018). Проте, на думку інших дослідників, МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу, навпаки, підвищується у порівнянні з особами аналогічного віку без діабету, при цьому реєструється вірогідно менша частота ОП (Miyake H. et al., 2017).

За даними літератури, патогенез ураження кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу пов'язаний зі зниженням продукції колагену та лужної фосфатази внаслідок дефіциту інсуліну і, відповідно, зі зменшенням анаболічного впливу на остеобласти, посиленням кісткової резорбції внаслідок гіперглікемії, зменшенням рівня вітаміну Д3 у результаті тривалого підвищення концентрації глюкози, із розвитком мікроангіопатій, які істотно погіршують кровопостачання кісткової тканини, та з виснаженням антиоксидантних ферментативних систем (Лабудзинський Д. О. та співавт., 2015).

Формування оксидативного стресу (ОС) у хворих з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживають в умовах антропогенного забруднення, може мати кілька етіопатогенетичних складових. Виявлено, що активація вільнорадикального окиснення визначається ще на стадії переддіабету (Lus K. et al., 2019). А на тлі ЦД 2 типу вірогідно знижується рівень супероксиддисмутази, реєструється підвищення нітротирозину, малонового діальдегіду, оксиду азоту (Азізова Г.І. та співавт., 2014; Ішоніна О. Г., 2015). Динаміка вищезазначених констант достовірно залежить від тривалості захворювання, величини глікемії та глікованого гемоглобіну (Kohata Y. et al., 2020). Наявність оксидативних порушень призводить до розвитку діабетичних ускладнень (Kahal H. et al., 2020).

Але результати досліджень щодо взаємозв'язку оксидативного стресу та МЦКТ потребують подальшого вивчення. Так, за даними ряду науковців, оксидативний стрес є незалежним фактором розвитку ОП (Wu Q. et al., 2015). У пацієнтів зі зниженою МЦКТ реєструються вірогідно нижчі концентрації маркерів оксидантного захисту (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази) (Sharma T. et al., 2015). Однак інші дослідники ставлять під сумнів наявність імовірної взаємної залежності між оксидантними чинниками та факторами розвитку ОП, обґрунтовуючи це відсутністю кореляції між дезоксипіридиноліном (ДПД) сечі та маркерами оксидативного стресу (Demir M. et al., 2014), між перекисним окисленням ліпідів та кістковим ферментом лужної фосфатази, між малоновим діальдегідом та МЦКТ (Cervellati C. et al., 2014). Тому це питання потребує подальшого уточнення.

Істотне значення для формування ОС мають фактори екологічного забруднення, які не тільки викликають низку захворювань, але й істотно впливають на перебіг ЦД та ОП (Пашкова І.Г. та співавт., 2015; World Health Organization, 2016). За даними товариства наукових досліджень ім. Макса Планка (Німеччина), від забруднення повітря щороку у світі помирає понад 8 млн осіб, що призводить до скорочення середньої тривалості життя майже на 3 роки (Lelieveld J. et al., 2020). В Україні в умовах екологічного забруднення мешкає 17 млн людей, що складає близько 40 % населення, а Запоріжжя за обсягами викидів шкідливих речовин в атмосферне повітря займає провідне місце (Головецька В.П., 2015).

Таким чином, узагальнення вищенаведених фактів є вагомим підґрунтям для вивчення особливостей оксидативного стресу, кісткового метаболізму з метою оптимізації медикаментозного лікування хворих на ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону, що обумовлює актуальність проведення даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО за темою: «Діагностика, лікування та профілактика коморбідної патології внутрішніх органів в умовах промислового регіону» (№ державної реєстрації 0115U001765). Автором проведено комплексне обстеження хворих, аналіз та статистична обробка даних.

**Мета дослідження:** Оптимізація діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які проживають в умовах антропогенного навантаження, на підставі дослідження показників

оксидативного стресу, кісткового метаболізму, вуглеводного обміну їх взаємозв'язку та включення до базисної терапії препарату тіотриазолін.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити структурно-функціональний стан кісткової тканини, поширеність остеопенії та остеопорозу в осіб, які проживають в умовах промислового регіону.

2. Проаналізувати стан оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які мешкають у промислового регіоні та в екологічно сприятливих умовах.

3. Провести порівняльний аналіз оксидативних порушень у хворих з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та ОП відносно пацієнтів, які мали ізольований перебіг остеопорозу або цукрового діабету 2 типу, в умовах промислового регіону.

4. Дослідити стан кісткового метаболізму та його взаємозв'язки з показниками вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім остеопорозом, які проживають в екологічно несприятливих умовах.

5. Вивчити взаємозалежність параметрів оксидативного стресу з маркерами кісткового метаболізму у хворих з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які мешкають у промислового регіоні.

6. Оцінити доцільність включення тіотриазоліну до базисної терапії хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які проживають в умовах промислового регіону.

*Об'єкт дослідження:* цукровий діабет 2 типу у поєднанні з остеопорозом у осіб, які проживають у промислового регіоні.

*Предмет дослідження:* показники оксидативного стресу (нітротирозин, 8-гідроксигуанін), маркери кісткового метаболізму (остеокальцин, дезоксипіридинолін, кальцитонін, паратиреоїдний гормон), мінеральна щільність кісткової тканини та зміни досліджуваних показників під впливом базисної терапії та з додаванням тіотриазоліну.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; біохімічні – для визначення рівня глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну; імуноферментні – для дефініції маркерів кісткового обміну (кальцитонін, паратиреоїдний гормон, остеокальцин, дезоксипіридинолін), показників оксидативного стресу (нітротирозин, 8-гідроксигуанін); інструментальні: ультразвукова денситометрія – для оцінки мінеральної щільності кісткової тканини; статистичні: непараметричні, параметричні, кореляційний, регресійний аналізи, ROC-аналіз.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнені наукові дані, що в осіб, які постійно живуть в умовах промислового регіону, має місце висока

поширеність ОП та остеопенії (у жінок у менопаузі ОП виявлений у 37 %, остеопенія – у 48 %, у чоловіків, старших за 50 років, ОП діагностований у 9%, остеопенія – у 44 %).

Вперше у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону, вивчено взаємозв'язок між інтенсифікацією ОС та маркерами кісткового метаболізму, визначена патогенетична роль цих змін у прогресуванні зниження МЩКТ. Уточнено, що регіон проживання суттєво впливає на інтенсивність ОС: у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно мешкають в умовах антропогенного забруднення, концентрації нітротирозину та 8-гідроксигуаніну вірогідно вищі у порівнянні з аналогічними пацієнтами з екологічно сприятливого регіону.

Уточнено, що у хворих з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають у промисловому регіоні, має місце вірогідно більш висока активність ОС, що підтверджується достовірним зростанням рівня нітротирозину порівняно з пацієнтами, які мали ОП або ЦД 2 типу. Виявлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між глікованим гемоглобіном та ступенем вираженості ОС.

Поглиблено наукові дані про те, що у хворих на ЦД 2 типу має місце сповільнення кісткового обміну, що підтверджується достовірним зменшенням рівнів остеокальцину (ОК), ДПД, паратиреоїдного гормону (ПТГ) у порівнянні з пацієнтами, які мали тільки ОП або ЦД 2 типу ( $p < 0,05$ ). Доведено наявність взаємозв'язку ОК та ДПД з параметрами вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу.

Вперше встановлено, що застосування тіотриазоліну на тлі базисної терапії у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП супроводжується вірогідним зниженням рівнів нітротирозину, 8-гідроксигуаніну, ДПД та підвищенням ОК, у порівнянні з хворими, які отримували виключно базисну терапію.

**Практичне значення отриманих результатів.** Визначена необхідність дослідження концентрації у сироватці крові нітротирозину та 8-гідроксигуаніну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП для виявлення інтенсивності оксидативних порушень. Обґрунтовано доцільність оцінки маркерів кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП для своєчасного попередження дисбалансу кісткового метаболізму. Розроблено рекомендації щодо включення тіотриазоліну до базисної терапії цукрового діабету 2 типу та остеопорозу з метою зменшення проявів ОС, резорбції кісткової тканини, підвищення маркерів кістко утворення та МЩКТ. Розроблено і впроваджено в

практику способ діагностики діабетичної остеопатії у хворих на ЦД 2 типу (патент України на корисну модель № 87713 від 10.02.2014).

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність терапевтичного, діагностичного відділень та поліклініки ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ, терапевтичного відділення КНП «Центральна клінічна лікарня № 4» Заводського району м. Запоріжжя, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 4» м. Запоріжжя, КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги Малолубошанської сільської ради», терапевтичних відділень КЗ «Київська міська лікарня №2» м. Київ, КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня» смт Нововоронцовка Херсонської обл., діагностичних кабінетів Грецького медичного центру ГМФ «Гіппократи» м. Маріуполь, ДУ «Український науково-дослідний інститут промислової медицини» м. Кривий Ріг.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету, кафедрі внутрішніх хвороб, загальної практики – сімейної медицини, профпатології та медичної реабілітації ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено патентний пошук та огляд літературних даних, розроблено дизайн дослідження. Дисертант самостійно проводила підбір пацієнтів, клінічне та інструментальне обстеження, забір крові для лабораторних досліджень. Імуноферментний аналіз виконувався на базі лабораторії навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету при безпосередній участі автора. Дисертант особисто проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Власноручно проаналізовано результати дослідження, створена база даних, проведена статистична обробка, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Автор особисто підготувала статі та тези до публікації, забезпечила впровадження наукових розробок у практичну діяльність лікувальних закладів. Дисертантом не використовувались матеріали та ідеї співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на Всеукраїнських науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2016, 2017, 2018, 2019), «Медицина XXI сторіччя» (м. Краматорськ, 2016), «Перший крок в науку» (м. Вінниця, 2017), «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини – 2017» (м. Суми, 2017), «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя,

2017), «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я» (м. Запоріжжя, 2017), «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» (м. Харків, 2018), «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 2018), «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2019).

Апробація дисертаційної роботи проводилась на спільному засіданні кафедр сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО, внутрішніх хвороб 3, клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології, клінічної лабораторної діагностики Запорізького державного медичного університету від 23.12.2019 р.

**Публікації.** За темою дисертаційного дослідження опубліковано 21 наукова праця, з них 7 статей, з яких 6 – у фахових наукових виданнях України (2 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у виданні іншої держави, 7 робіт без співавторів, 13 тез в матеріалах конгресів та наукових конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 178 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту становить 124 сторінки), складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 238 джерел (100 – кирилицею, 138 – латиною), що займає 26 сторінок, додатків. Дисертація ілюстрована 28 таблицями та 24 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети та задач дослідження було проведено у 2 етапи. Перший етап передбачав вивчення поширеності остеопенії та ОП в осіб, які проживають у промисловому регіоні. З цією метою була проведена ультразвукова денситометрія 954 пацієнтам, віком 20-65 років, які мешкали у м. Запоріжжі та проходили профілактичний огляд у поліклініці навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. У дослідження було включено 328 жінок (вік 43,0 (37,5; 49,0) роки) та 626 чоловіків (вік 42,0 (34,0; 49,0) роки). Тривалість проживання у м. Запоріжжі для осіб жіночої статі становила 39,0 (31,0; 45,0) років, чоловічої статі – 37,0 (30,0; 44,0) років.

На другому етапі дослідження обстежено 122 пацієнти (вік 59 (55,0; 64,0) років), які знаходились на лікуванні у навчально-науковому



медичному центрі «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та у територіальному медичному об'єднанні Михайлівського району Запорізької області протягом 2016-2018 рр. Дизайн дослідження 2 етапу наведений на рисунку 1. Дослідження було 12-тижневим, моноцентровим, подвійним відкритим, з елементами рандомізації, що проводилась у паралельних групах.

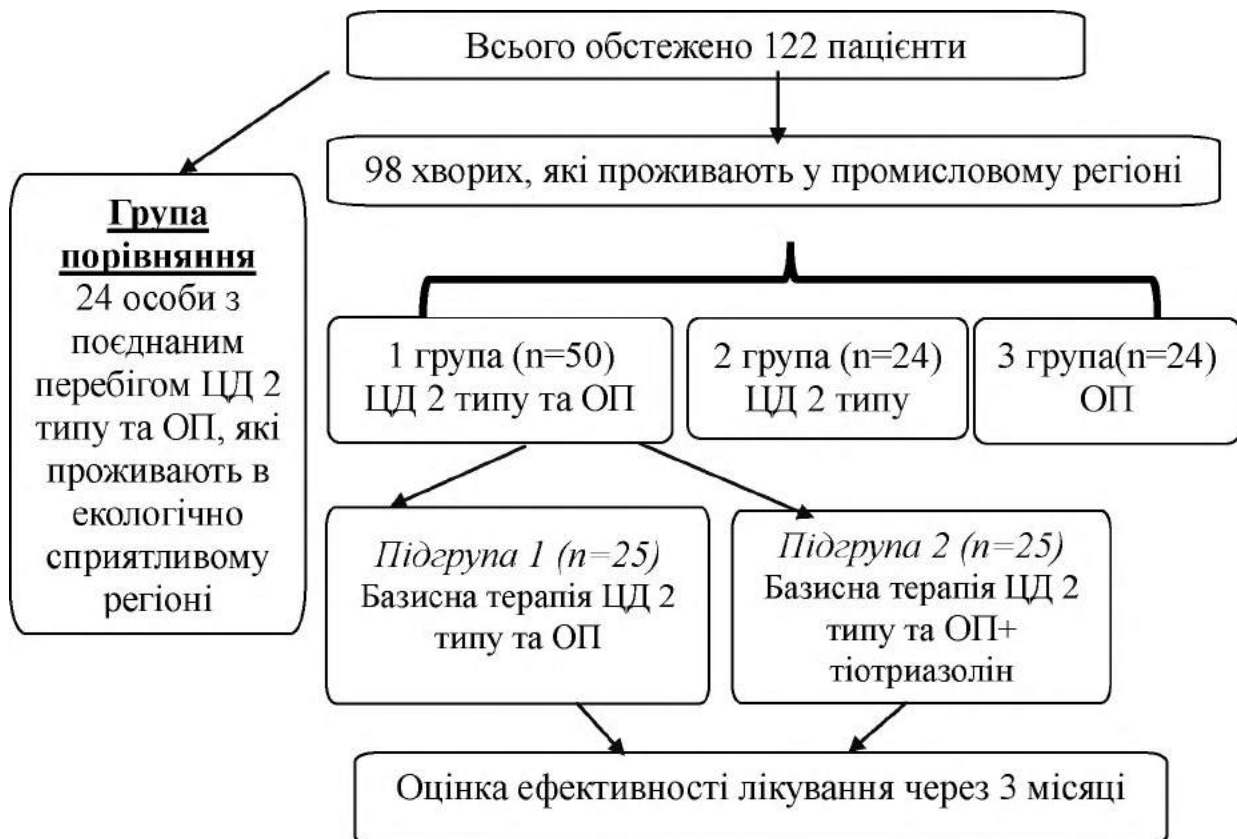


Рисунок 1 – Дизайн 2 етапу дослідження

Критерії включення хворих у дослідження: наявність ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012), остеопорозу (наказ МОЗ № 676 від 12.10.2006 та Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (2015 р.)), вік від 50 до 70 років, підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення: ЦД 1 типу, вторинно інсулінозалежний ЦД, цукровий діабет 2 типу тяжкого ступеня, прийом глюкокортикостероїдів більше 3 місяців, хронічна хвороба нирок, гіпертиреоз та гіпотиреоз, передчасна (до 45 років) або штучна менопауза, хронічна серцева недостатність, онкологічна патологія, туберкульоз, системні захворювання. Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету.

Хворі розподілені таким чином: 1 група (основна) – 50 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП (вік – 61,0 (56,0; 65,0) років); 2 група – 24 хворих на ЦД 2 типу (вік – 58,6 (54,0; 62,0) років); 3 група – 24 хворих, які мали ОП (вік – 59,0 (53,0; 63,0) років);

Пацієнти, які включені до першої – третьої груп, проживали в умовах промислового забруднення (м. Запоріжжя) та вірогідно не різнилися за тривалістю ЦД 2 типу і статтю.

Група порівняння – 24 пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які народилися й мешкають у смт Михайлівка Запорізької області (вік – 62,0 (57,0; 64,0) років). За даними Головного управління статистики в Запорізькій області, смт Михайлівка належить до регіону з відносно сприятливою екологічною ситуацією.

Методом рандомізації хворі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживали в умовах промислового регіону (1 група), розподілені на 2 підгрупи: 1 підгрупа – 25 хворих (10 чоловіків та 15 жінок), які отримували стандартну базисну терапію ЦД 2 типу (згідно з наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 ) та ОП (згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006); 2 підгрупа – 25 хворих (10 чоловіків та 15 жінок), яким додатково до базисної терапії призначали тіотриазолін у таблетках 200 мг 3 рази на добу протягом 12 тижнів. Підгрупи пацієнтів були зіставними за віком, статтю, тривалістю ЦД 2 типу, рівнем глюкози крові та глікованого гемоглобіну. Контрольну оцінку доцільності включення тіотриазоліну до базисної терапії проводили через 12 тижнів.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, проводили комплексне обстеження, що включало загальноклінічні методи (збір скарг та анамнезу захворювання, перевірка відповідності критеріям включення та виключення із дослідження, повне фізикальне обстеження з визначенням зросту та маси тіла). Для визначення факторів ризику ОП проводили анкетування за допомогою Міжнародного опитувальника чинників формування остеопорозу. Усі хворі на ЦД 2 типу були проконсультовані ендокринологом.

Лабораторні дослідження проводилися на базі клініко-діагностичної лабораторії навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету (завідувач – д. біол. н., доцент С. В. Горбачова), на мікропланшетному фотометрі Immunochem-2100 (High Technology, США).

Визначали у сироватці крові концентрацію таких показників: нітротирозину – за допомогою набору реактивів виробництва фірми Nycult Biotech (Нідерланди); 8-гідроксигуаніну – фірми Enzo Life Sciences (Швейцарія); остеокальцину – фірми Immunodiagnostic Systems Limited

(Великобританія); кальцитоніну та паратгормону – фірми Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd. (Великобританія); інсуліну, С-пептиду – фірми Monobind Inc. (США). Рівень дезоксипіридиноліну визначали у ранковій сечі за допомогою реактивів Quidel Corporation (США). Для дефініції величини глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну використовували біохімічний аналізатор «Prestige 24i». Оцінка інсулінорезистентності проводилась за допомогою НОМА-індексу (homeostasis model assessment), який розраховували за формулою:  $\text{НОМА-індекс} = \frac{\text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$ .

Стан МЦКТ оцінювався за допомогою ультразвукового денситометра (Omnisense 7000, BeamMed Ltd, Ізраїль) по трьох кістках: проксимальна фаланга середнього пальця (Ph), дистальний відділ 1/3 променевої кістки (Rad), середня частина великої гомілкової кістки (Tib). Результати вимірювання оцінювали за такими показниками: абсолютна величина швидкості ультразвуку (м/с); Т-індекс (SD); Z-індекс (SD). Оцінка стану кісткової тканини здійснювалась за критеріями ВООЗ: нормальний стан – значення Т-індексу  $> -1,0 \text{ SD}$ ; остеопенія – величина Т-індексу в інтервалі  $-1,0 - (-2,5) \text{ SD}$ ; остеопороз – Т-індекс  $\leq -2,5 \text{ SD}$ .

Усім пацієнтам розраховували індекс ризику остеопорозу (IPO) – середній коефіцієнт для 2-х кісток: променева кістка – великогомілкова кістка (Rad-Tib), променева кістка – фаланга (Rad-Ph), великогомілкова кістка – фаланга (Tib-Ph). Результат представлений у вигляді Т-індексу. Оцінка результатів здійснювалася за такими ж критеріями ВООЗ, як і при інтерпретації показників ультразвукової денситометрії. Десятирічний ризик переломів визначали за допомогою онлайн-калькуляторів FRAX та Q-fracture.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 13.0» for Windows (StatSoftInc., № ліцензії JPZ8041382130ARCN10-J) та Med.Calc.10.2.0.0. Для обробки даних використовували модулі «Основні статистики та таблиці», «Непараметрична статистика», «Множинна регресія». Аналіз досліджуваних показників щодо нормальності розподілу здійснювали з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Кількісні ознаки були представлені у вигляді  $M \pm m$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного) при нормальному розподілі або  $Me (Q25; Q75)$  (медіана, 25 і 75 перцентіль) – при розподілі, відмінному від нормального. Якісні параметри представлено у вигляді абсолютної кількості та відсотків. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних та залежних вибірок. У випадку розподілу, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: для незалежних вибірок – U-критерій Манна-Уїтні, для залежних – критерій Вілкоксона. Відмінності якісних показників у групах оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона (при малій

вибірці з поправкою Йетса). При порівнянні залежних груп за якісними ознаками використовували  $\chi^2$  Мак-Немара. Для визначення взаємозв'язків між показниками використовували метод кореляційного аналізу, при нормальному розподілі визначали коефіцієнт кореляції Пірсона, при розподілі, що відрізняється від нормального – Спірмена. Для оцінки напрямів та сили впливу досліджуваних чинників один на одного використовували метод побудови рівнянь парної лінійної регресії. Для визначення критичних точок показників, за яких вірогідно підвищується ризик розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу, враховували результати ROC-аналізу (Receiver Operating Characteristic).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз отриманих результатів першого етапу дослідження виявив зниження МЩКТ у 24,5 % осіб. Поширеність ОП у жінок у менопаузі складала 37 %, остеопенії – 48 %. У чоловіків, старших за 50 років, ОП діагностований у 9%, а остеопенія – у 44 %. У чоловіків нормальна МЩКТ діагностувалась у 2,2 раза частіше у порівнянні з жінками ( $\chi^2=5,22$ ;  $p<0,05$ ). ОП реєструвався у 4 рази частіше у жінок у порівнянні з чоловіками ( $\chi^2=15,30$ ;  $p<0,001$ ). Частота остеопенії достовірно не відрізнялася в осіб обох статей ( $\chi^2=0,15$ ;  $p>0,05$ ). Зниження МЩКТ найчастіше виявлялося на гомілці та променевої кістці незалежно від статі. При проведенні кореляційного аналізу виявлено достовірний від'ємний зв'язок Т-індексу променевої кістки та фаланги з віком ( $r=-0,22$ ;  $r=-0,24$  відповідно;  $p<0,05$ ). Обтяжена спадковість щодо ОП асоціювалась з Т-індексом променевої кістки ( $r=-0,21$ ;  $p<0,05$ ), а куріння та зловживання алкоголю – з Т-індексом гомілки та променевої кістки ( $r=-0,25$ ;  $r=-0,27$  відповідно;  $p<0,05$ ). У жінок тривалість менопаузи мала від'ємний кореляційний зв'язок з Т-індексом на променевої кістці та гомілці ( $r=-0,32$ ;  $r=-0,35$  відповідно;  $p<0,05$ ). Таким чином, як у чоловіків, так і жінок, які постійно проживають в екологічно несприятливих умовах, виявлена висока поширеність остеопенії та ОП.

У подальшому дослідженні ми провели аналіз стану МЩКТ та ОС у хворих на ЦД 2 типу, коморбідний з остеопорозом, в залежності від регіону проживання. Так, у хворих 1 групи Т-індекси великогомілкової, променевої кісток та фаланги вірогідно не відрізнялися відносно аналогічних пацієнтів з групи порівняння. Проте при зіставленні груп за величиною індексу ризику остеопорозу МЩКТ у групі з промислового регіону була вірогідно нижчою. Так, ІРО Rad-Tib у 3 групі був на 15 % менше, а ІРО Rad-Ph на 21 % нижче відносно аналогічних показників пацієнтів з групи порівняння ( $p<0,05$ )

Аналіз показників ОС у хворих 1 групи встановив вірогідне підвищення концентрації нітротирозину у 2,5 раза та 8-гідроксигуаніну у 1,4 раза відносно подібних пацієнтів, які проживали в екологічно сприятливих умовах ( $p<0,05$ ).

Отримані дані свідчать про інтенсифікацію ОС та високий рівень окислювальної деструкції білків та ДНК в осіб, які постійно знаходяться під впливом антропогенного навантаження. Встановлено, що у хворих з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП підвищення рівня нітротирозину достовірно асоціювалося зі зниженням Т-індексу великогомілкової кістки ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), променевої кістки ( $r=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) та IPO Rad-Tib ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ). Підвищення рівня 8-гідроксигуаніну мало вірогідний негативний взаємозв'язок з Т-індексом великогомілкової кістки ( $r=-0,38$ ;  $p<0,05$ ), IPO Rad-Tib ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ) та IPO Tib-Ph ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ).

При порівнянні маркерів ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживають у промисловому регіоні відносно пацієнтів з ізольованим перебігом даних захворювань, виявлено зростання концентрації маркерів ОС. У хворих 1 групи зареєстровано достовірне збільшення рівня нітротирозину у 2,8 раза ( $p<0,05$ ), порівняно з другою, та у 2,1 раза – з третьою групою ( $p<0,01$ ). Виявлено, що концентрація нітротирозину позитивно корелювала з віком ( $r=+0,22$ ;  $p<0,05$ ), тривалістю ЦД 2 типу ( $r=+0,33$ ;  $p<0,05$ ), рівнем глюкози ( $r=+0,24$ ;  $p<0,05$ ), глікованим гемоглобіном ( $r=+0,37$ ;  $p<0,05$ ) та індексом НОМА ( $r=+0,34$ ;  $p<0,05$ ). Тривалість ЦД 2 типу понад 10 років супроводжувалася збільшенням концентрації нітротирозину у 2,3 раза відносно хворих з анамнезом ЦД 2 типу до 5 років ( $p<0,05$ ). Незадовільний вуглеводний контроль (глікований гемоглобін  $>7,5\%$ ) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу асоціювався із підвищенням рівня нітротирозину у 2,7 раза у порівнянні з хворими, які мали глікований гемоглобін  $\leq 7,5\%$  ( $p<0,01$ ).

При аналізі маркерів кісткового обміну встановлено, що у хворих 1 групи мало місце вірогідне зниження рівня ОК на 44 %, ДПД на 24 %, ПТГ на 28 % у порівнянні з пацієнтами 3 групи ( $p<0,05$ ). Величина ОК та ДПД були достовірно нижчими у 1 групі, відносно осіб 2 групи, на 8,5 % та 17 % відповідно ( $p<0,05$ ). У результаті оцінки остеосинтезу та резорбції кісткової тканини у хворих 1 та 3 груп у залежності від значень ОК та ДПД було визначено три основних варіанти кісткового метаболізму. Перший – кісткоутворення в нормі, резорбція підвищена. Другий варіант – кісткоутворення знижене, резорбція підвищена. Третій варіант – кісткоутворення знижене, резорбція у нормі. У 89% пацієнтів 1 групи розвиток ОП характеризувався зниженням кісткоутворення, у той час, як у 56 % хворих 3 групи ОК був у межах норми. Ці дані свідчать, що у пацієнтів з ЦД 2 типу розвиток ОП у більшій мірі характеризується зниженням остеосинтезу, а резорбція кісткової тканини виражена у меншій мірі у порівнянні з особами без ЦД 2 типу. Рівень ОК асоціювався з Т-індексом променевої кістки ( $r=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), ДПД – з Т-індексом гомілки ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ) та Т-індексом променевої кістки ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ), ПТГ – з Т-індексом гомілки ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ),

кальцитонін –з Т-індексом променевої кістки ( $r=+0,39$ ;  $p<0,05$ ) та Т-індексом фаланги ( $r=+0,51$ ;  $p<0,05$ ) у хворих на ЦД 2 типу.

При проведенні кореляційного аналізу маркерів кісткового обміну та РП, обчисленого за допомогою онлайн-калькуляторів, у хворих на ЦД 2 типу виявлено достовірний зворотній взаємозв'язок кальцитоніну з FRAX Ukr total ( $r=-0,75$ ;  $p<0,001$ ), FRAX Ukr Hip ( $r=-0,63$ ;  $p<0,001$ ), Q-fracture total ( $r=-0,73$ ;  $p<0,001$ ), Q-fracture Hip ( $r=-0,56$ ;  $p<0,001$ ), ОК з FRAX Ukr total ( $r=-0,27$ ;  $p<0,05$ ), прямий зв'язок ДПД з FRAX Ukr Hip ( $r=+0,24$ ;  $p<0,05$ ), Q-fracture Hip ( $r=+0,24$ ;  $p<0,05$ ) та ПТГ з FRAX Ukr total ( $r=+0,35$ ;  $p<0,05$ ).

При вивченні параметрів вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу встановлено, що в осіб 1 групи мало місце, у порівнянні з хворими 2 групи, вірогідне підвищення глікованого гемоглобіну на 11,5 %, глюкози на 8,0 % та індексу НОМА на 7,2 % ( $p<0,05$ ). За даними кореляційного аналізу, статистичної значущості досягли наступні зв'язки: тривалість ЦД 2 типу із Т-індексом фаланги ( $r=-0,22$ ;  $p<0,05$ ) та променевої кістки ( $r=-0,20$ ;  $p<0,05$ ); індекс НОМА з Т-індексом променевої кістки ( $r=-0,28$ ;  $p<0,05$ ), гомілки ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ) та фаланги ( $r=-0,23$ ;  $p<0,05$ ). Також виявлений кореляційний взаємозв'язок у хворих на ЦД 2 типу тривалості діабету з Q-fracture total ( $r=-0,33$ ;  $p<0,05$ ); глікованого гемоглобіну з FRAX Ukr total ( $r=+0,32$ ;  $p<0,05$ ), FRAX Ukr Hip ( $r=+0,25$ ;  $p<0,05$ ), Q-fracture total ( $r=+0,22$ ;  $p<0,05$ ); індексу НОМА з Q-fracture total ( $r=+0,21$ ;  $p<0,05$ ), Q-fracture Hip ( $r=+0,24$ ;  $p<0,05$ ). Виявлені закономірності підтверджують взаємозалежність параметрів вуглеводного обміну, МЦКТ та РП у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Встановлено взаємозв'язок між маркерами кісткового метаболізму та показниками вуглеводного обміну за допомогою регресійного аналізу. Виявлено, що ОК асоціювався з концентрацією глікованого гемоглобіну та індексом НОМА, а величина ДПД – з рівнем глікованого гемоглобіну.

Модель залежності рівня ОК від глікованого гемоглобіну:

$$\text{ОК} = -1,03 \times \text{глікований гемоглобін}$$

Модель з коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,31$ ), що описує 31 % вхідних даних, є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера ( $F_{\text{розрах.}}=4,5$ ) більше за критичне ( $F_{\text{крит.}}(0,05;1;72)=3,9$ ). При підвищенні глікованого гемоглобіну на 1 % концентрація ОК знизиться на 1,03 нг/мл.

Модель залежності рівня ОК від індексу НОМА:

$$\text{ОК} = -0,54 \times \text{НОМА}$$

Модель з коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,32$ ), що описує 32 % вхідних даних, є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію

Фішера (Fрозрах.=4,7) більше за критичне (Fкрит. (0,05;1;72)=3,9). При підвищенні індексу НОМА на 1 ум.од. рівень ОК знизиться на 0,54 нг/мл.

Модель залежності рівня ДППД від глікованого гемоглобіну:

$$\text{ДППД} = -0,73 \times \text{глікований гемоглобін}$$

Модель з коефіцієнтом детермінації ( $R^2=0,30$ ), що описує 30 % вхідних даних, є статистично значущою, оскільки розрахункове значення критерію Фішера (Fрозрах.=4,8) більше за критичне (Fкрит. (0,05;1;72)=3,9). Підвищення глікованого гемоглобіну на 1 % супроводжується зниженням ДППД на 0,73 нмоль ДППД/моль креатиніну.

Встановлено вірогідний взаємозв'язок маркерів кісткового метаболізму та ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження: підвищення рівня нітротирозину достовірно асоціювалось зі зниженням рівня ОК та ДППД ( $r=-0,38$ ;  $r=-0,40$  відповідно;  $p<0,05$ ); концентрація нітротирозину мала вірогідний взаємозв'язок з рівнем кальцитоніну та ПТГ ( $r=-0,34$ ;  $r=-0,29$  відповідно;  $p<0,05$ ).

За допомогою ROC-аналізу встановлені критичні значення незалежних факторів ризику розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу. Предикторами розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу є тривалість ЦД 2 типу  $>6$  років, глікований гемоглобін  $> 7,7$  %, індекс НОМА  $> 9,9$  од, концентрація нітротирозину  $> 32,5$  нмоль/мл ( $p<0,05$ ).

При вивченні змін концентрації маркерів ОС через 12 тижнів від початку лікування встановлено статистично вірогідне зниження нітротирозину на 82 % ( $p<0,05$ ), 8-гідроксигуаніну на 51,8 % ( $p<0,05$ ) у хворих, яким додатково до базисної терапії був призначений тіотриазолін (рис. 2, 3).

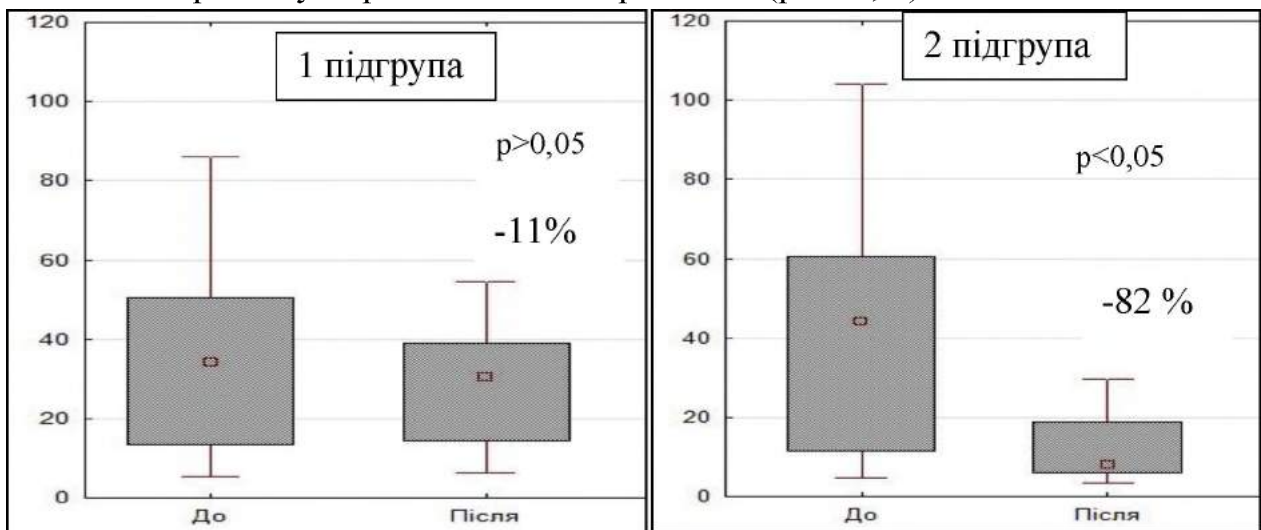


Рисунок 2 – Динаміка нітротирозину у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП під впливом базисної терапії з додаванням тіотриазоліну

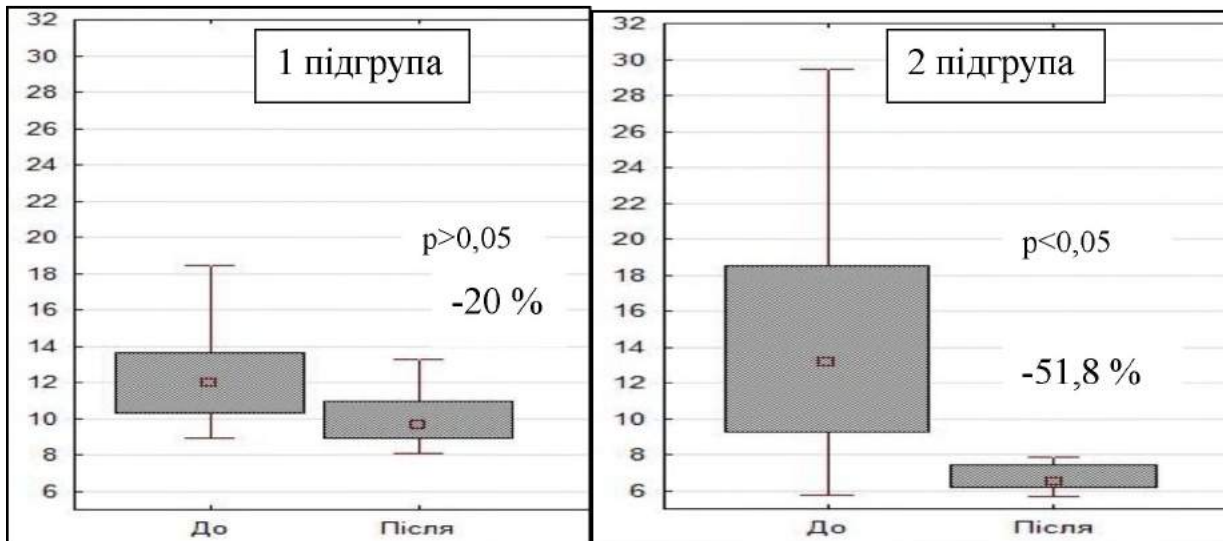


Рисунок 3 – Динаміка 8-гідроксигуаніну у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП під впливом базисної терапії з додаванням тіотриазоліну

При вивченні показників кісткового обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, яким до базисної терапії був призначений тіотриазолін, виявлено вірогідне підвищення ОК на 24 % та зниження ДПД на 30 % ( $p < 0,05$ ). Також зареєстровано вірогідне зниження кількості осіб, що мали зниження ОК з 84 % до 56 % ( $\chi^2 = 8,68$ ;  $p = 0,032$ ) та підвищення ДПД з 56 % до 24 % ( $\chi^2 = 4,02$ ;  $p = 0,044$ ). Отже, включення тіотриазоліну до базисної терапії сприяло підвищенню маркера остеосинтезу та зниженню резорбції кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

Таким чином, додавання до базисної терапії препарату тіотриазоліну протягом 12 тижнів у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону призводить до підвищення кісткоутворення та зниження резорбції кісткової тканини. Прийом тіотриазоліну асоціюється зі зниженням інтенсивності оксидативного стресу, що підтверджується достовірним зменшенням концентрації нітротирозину та 8-гідроксигуаніну у даної категорії хворих.

## ВИСНОВКИ

1. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та остеопорозу є важливою проблемою внутрішньої медицини, оскільки істотно знижує якість життя та підвищує інвалідизацію цих хворих. Одним із патогенетичних чинників, який впливає як на розвиток даних станів, так і формування їх ускладнень, є оксидативний стрес. Особливо вагомим це є для пацієнтів, які проживають в умовах промислового регіону, оскільки екологічне забруднення викликає дисбаланс між оксидантною та антиоксидантною системами захисту і



суттєво впливає на перебіг даних захворювань. Тому актуальним є визначення стану ОС, його взаємозв'язку з показниками вуглеводного обміну, кісткового метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу, коморбідний з ОП, які постійно піддаються впливу антропогенного навантаження. На сьогодні не розроблено стандартів лікування цих хворих. У дисертаційній роботі наведено теоретичне вирішення актуального завдання внутрішньої медицини, що полягає в оптимізації діагностики та терапії хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживають в умовах екологічного забруднення, на підставі дослідження показників ОС, кісткового метаболізму, вуглеводного обміну їх взаємозв'язку.

2. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини зареєстровано у 24,5 % жителів промислового регіону. Поширеність остеопорозу у жінок у менопаузі, які проживають в екологічно забрудненому регіоні, складала 37 %, остеопенії – 48 %. У чоловіків, старших за 50 років, остеопороз діагностований у 9 %, остеопенія – у 44 %. У осіб чоловічої статі після 50 років нормальна МЩКТ реєструвалась у 2,2 раза частіше ( $\chi^2=5,2$ ;  $p<0,05$ ), а ОП – у 4 рази рідше ( $\chi^2=15,3$ ;  $p<0,001$ ) у порівнянні з жінками аналогічного віку.

3. У хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які проживають в умовах антропогенного навантаження, концентрація нітротирозину та 8-гідроксигуаніну у сироватці крові була вірогідно вищою (у 2,5 та у 1,4 раза відповідно;  $p<0,05$ ), порівняно з аналогічними даними у мешканців екологічно сприятливого регіону. Встановлено негативний взаємозв'язок нітротирозину з Т-індексом гомілки, променевої кістки та індексу ризику остеопорозу Rad-Tib ( $r=-0,42$ ;  $r=-0,37$ ;  $r=-0,34$  відповідно;  $p<0,05$ ), а 8-гідроксигуаніну – з величиною Т-індексу гомілки, індексом ризику остеопорозу Rad-Tib, Tib-Ph ( $r=-0,38$ ;  $r=-0,41$ ;  $r=-0,35$  відповідно;  $p<0,05$ ).

4. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та остеопорозу супроводжується посиленням проявів оксидативного стресу. Це підтверджується вірогідним зростанням концентрації нітротирозину у сироватці крові відносно хворих, які мали тільки ЦД 2 типу або ОП (у 2,8 та 2,1 раза відповідно;  $p<0,05$ ). Незадовільний вуглеводний контроль (глікований гемоглобін  $>7,5$  %) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу асоціювався із підвищенням рівня нітротирозину у 2,7 раза у порівнянні з хворими, які мали глікований гемоглобін  $\leq 7,5$  % ( $p<0,01$ ). Тривалість ЦД 2 типу понад 10 років супроводжувалася збільшенням концентрації нітротирозину у 2,3 раза відносно хворих з анамнезом ЦД 2 типу до 5 років ( $p<0,05$ ).

5. У пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які мешкають в умовах промислового регіону, у порівнянні з пацієнтами, які мали тільки остеопороз, зареєстровано вірогідне зниження рівня остеокальцину на 44 %

( $p < 0,05$ ), дезоксипіридиноліну на 24 % ( $p < 0,05$ ), паратиреоїдного гормону на 28 % ( $p < 0,05$ ), що свідчить про зниження кісткового метаболізму. Перебіг ЦД 2 типу впливає на обмінні процеси у кістковій тканині, при підвищенні концентрації глікованого гемоглобіну  $>7,5$  % величина остеокальцину та дезоксипіридиноліну знижується на 12 % та 17 % відповідно порівняно з пацієнтами, які мали глікований гемоглобін  $\leq 7,5$  % ( $p < 0,05$ ).

6. Встановлено достовірний взаємозв'язок показників оксидативного стресу з параметрами кісткового обміну у хворих з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які проживають в екологічно несприятливих умовах. Це підтверджено наявністю вірогідної асоціації нітротирозину зі зниженням рівнів остеокальцину, дезоксипіридиноліну, кальцитоніну, паратиреоїдного гормону ( $r = -0,38$ ;  $r = -0,40$ ;  $r = -0,34$ ;  $r = -0,29$  відповідно;  $p < 0,05$ ). За результатами ROC-аналізу встановлено, що предикторну цінність щодо наявності ОП у хворих на ЦД 2 типу мають тривалість ЦД 2 типу  $> 6$  років ( $Se = 44,4$ ;  $Sp = 78,4$ ;  $AUC = 0,65$ ), індекс НОМА  $> 9,9$  од ( $Se = 87,5$ ;  $Sp = 50$ ;  $AUC = 0,71$ ), величина глікованого гемоглобіну  $> 7,7$  % ( $Se = 78,9$ ;  $Sp = 70$ ;  $AUC = 0,79$ ), концентрація нітротирозину у сироватці крові  $> 32,4$  нмоль/мл ( $Se = 58,8$ ;  $Sp = 90$ ;  $AUC = 0,70$ ).

7. Включення тіотриазоліну до базисної терапії хворих на цукровий діабет 2 типу та остеопороз у добовій дозі 600 мг протягом 12 тижнів сприяє зниженню активності оксидативного стресу, кісткової резорбції та підвищенню кісткоутворення, що підтверджується вірогідним зниженням рівнів нітротирозину, 8-гідроксигуаніну у сироватці крові на 82 % та 51,8 % відповідно ( $p < 0,05$ ), дезоксипіридиноліну сечі на 30 % ( $p < 0,05$ ) та підвищенням остеокальцину сироватки крові на 24 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з хворими, які отримували виключно базисну терапію.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для виявлення та визначення інтенсивності оксидативного стресу у хворих на цукровий діабет 2 типу із супутнім остеопорозом доцільно визначати у сироватці крові концентрацію нітротирозину та 8-гідроксигуаніну.

2. Для своєчасного виявлення та попередження дисбалансу кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу рекомендовано дослідження мінеральної щільності кісткової тканини та визначення рівнів остеокальцину та дезоксипіридиноліну.

3. З метою зниження активності оксидативного стресу та його впливу на резорбцію та кісткоутворення у хворих з коморбідним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу до базисної терапії доцільно включати тіотриазолін у таблетках по 200 мг 3 рази на добу протягом 12 тижнів.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Стан кісткового метаболізму в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. *Патологія*. 2018. № 3. С. 341–345. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

2. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Стан оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 75–80. (Здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнтів, статистичну обробку та аналіз результатів, оформлення статті).

3. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Взаємозв'язок оксидативного стресу з показниками кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу та остеопороз. *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2018. № 4. С. 453–459. (Здобувачем проведено аналіз літератури, відбір та обстеження хворих, статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

4. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Динаміка показників оксидативного стресу та кісткового метаболізму на тлі терапії тіотриазоліном у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження. *ScienceRise. Medical Science*. 2019. № 1 (28). С. 4–7. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, призначення терапії, обстеження хворих у динаміці лікування, статистичний аналіз, оформлення статті).

5. Kryvenko V. I., Borodavko O. I. Oxidative stress features in patients with combined course of type 2 diabete smellitus and osteoporosis residing in anthropogenic pressure conditions. *Запорозж. мед. журн.* 2019. № 2 (113). Р. 182–186. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

6. Кривенко В. І., Радомська Т. Ю., Бородавко О. І. Оцінка взаємозв'язку мінеральної щільності кісткової тканини, ризику переломів та кісткового метаболізму в осіб, які постійно проживають в умовах промислового регіону. *Буковинський мед. вісник*. 2019. № 1 (89). С. 47–52. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення статті).

7. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у мешканців промислового регіону. *East Eur. Sci. J.* 2019. N 10 (50). Р. 14–18. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

### Опубліковані праці апробаційного характеру:

8. Бородавко О. І. Оцінка щільності кісткової тканини у осіб, які постійно проживають в умовах промислового регіону. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2016*: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р.). С. 92.

9. Бородавко О. І., Качан І. С. Поширеність порушень щільності кісткової тканини у осіб працездатного віку, які постійно проживають в промисловому регіоні. *Медицина XXI сторіччя*: матеріали 78-го наук. мед. конгресу студентів та молодих вчених (м. Краматорськ, 19-20 трав. 2016 р.). С. 77–78. (*Здобувачем проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез*).

10. Бородавко О. І. Поширеність остеопорозу та остеопенії у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Перший крок в науку* : матеріали XIV міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених (м. Вінниця, 26-27 квіт. 2017 р.). С. 307.

11. Бородавко О. І. Оцінка щільності кісткової тканини, ризику переломів та дезоксипіридиноліну сечі у осіб працездатного віку, які постійно проживають в умовах промислового регіону. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2017*: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки (м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р.). С. 57.

12. Бородавко О. І. Дезоксипіридинолін сечі та щільність кісткової тканини у осіб працездатного віку, які постійно проживають в умовах промислового регіону. *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини – 2017* : збірн. тез доп. V міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (м. Суми, 20-21 квіт. 2017 р.). Суми, 2017. С. 223.

13. Бородавко О. І., Радомська Т. Ю. Поширеність факторів ризику остеопорозу та їх взаємозв'язок з щільністю кісткової тканини у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали наук. конф. молодих вчених (м. Запоріжжя, 27 жовт. 2017 р.). С. 15-16 (*Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез*).

14. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Взаємозв'язок щільності кісткової тканини та ризику переломів FRAX, Q-fracture у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 26-27 жовт. 2017 р.). С. 32. (*Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез*).

15. Бородавко О. І. Стан кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Сучасні аспекти медицини та фармації – 2018*: тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 30 трав. 2018 р.). С. 57.

16. Радомська Т. Ю., Бородавко О. І. Оксидативний стрес у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу. *Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участ. (м. Харків, 24 трав., 2018 р.). С. 96. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

17. Бородавко О. І. Вплив оксидативного стресу на кістковий обмін в осіб з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону. *Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 11-12 жовт. 2018 р.). С. 10–11.

18. Радомська Т. Ю., Бородавко О. І. Стан оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу в залежності від регіону проживання. *Ендокринна патологія у віковому аспекті* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. (м. Харків, 22-23 листоп. 2018 р.). С. 96. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

19. Бородавко О. І. Взаємозв'язок параметрів вуглеводного обміну з мінеральною щільністю кісткової тканини та ризиком переломів у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2019*: зб. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). С. 36.

20. Кривенко В. І., Бородавко О. І. Вплив терапії тіотриазоліном на стан оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону. *Актуальні питання внутрішньої медицини* : матеріали наук.-практ. конф. (м. Одеса, 7-8 трав. 2019 р.). С. 34–35. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, оформлення тез).

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

21. Пат. 87713 Україна, МПК (2014.01) А61В 8/00 А61В 5/00. Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу/ В. І. Кривенко, Т. Ю. Грінченко, О. І. Вітцівська. № u201312143 ; заявл. 17.10.13 ; опубл. 10.02.14, Бюл. № 3. (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).

## АНОТАЦІЯ

**Бородавко О.І. Оцінка оксидативного стресу та шляхи його корекції у осіб з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики та лікування хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету (ЦД) 2 типу та остеопорозу (ОП), які проживають в умовах антропогенного навантаження, на підставі дослідження показників оксидативного стресу, кісткового метаболізму, вуглеводного обміну їх взаємозв'язку та включення до базисної терапії препарату тіотриазолін.

Дослідження проведено у 2 етапи. На першому етапі вивчено поширеність ОП та остеопеніїв осіб віком 20–65 років, які постійно проживають у м. Запоріжжя (промисловий регіон), у результаті чого зниження мінеральної щільності кісткової тканини зареєстровано у 24,5 % обстежених. На другому етапі дослідження обстежено 122 пацієнта (вік 59 (55,0; 64,0) років), розділених на групи: 1 група – 50 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП; 2 група – 24 хворих на ЦД 2 типу; 3 група – 24 хворих на ОП. Пацієнти, які включені до першої – третьої груп, проживали в умовах промислового забруднення (м. Запоріжжя). Група порівняння – 24 пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які народилися й мешкали у смт Михайлівка Запорізької області (екологічно сприятливий регіон).

Встановлено, що місце проживання суттєво впливає на показники ОС. У хворих 3 групи концентрації нітротирозину та 8-гідроксигуаніну були вірогідно вищими відносно аналогічної групи хворих з екологічно сприятливого регіону. Коморбідний перебіг даних станів супроводжується інтенсифікацією процесів вільно-радикального окислення відносно хворих, які мали тільки ЦД 2 типу або ОП. Уточнено, що у хворих на ЦД 2 типу розвиток ОП обумовлений зниженням кісткового обміну, що підтверджується вірогідним зниженням рівня остеокальцину (ОК), дезоксипіридиноліну (ДПД), паратиреоїдного гормону (ПТГ) у порівнянні з пацієнтами 1 групи. На підставі парного регресійного аналізу було зареєстровано взаємозв'язок маркерів кісткового метаболізму та показників вуглеводного обміну. Встановлено, що ОК негативно асоціюється з концентрацією глікованого гемоглобіну та індексом НОМА, а величина ДПД з рівнем глікованого гемоглобіну. Також виявлений взаємозв'язок ОС зі станом кісткового обміну. Концентрація нітротирозину асоціювалася зі зниженням

рівня ОК та ДПД. Зростання величини 8-гідроксигуаніну асоціювалося з пониженням ДПД. За результатами ROC-аналізу встановлено, що предикторну цінність щодо наявності ОП у хворих на ЦД 2 типу мають тривалість ЦД 2 типу, індекс НОМА, величина глікованого гемоглобіну, концентрація нітротирозину у сироватці крові. Доведено, що застосування тіотриазоліну до базисної терапії у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП супроводжується вірогідним зниженням активності маркерів оксидативного стресу, підвищенням остеосинтезу та зниженням кісткової резорбції.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, остеопороз, оксидативний стрес, кістковий метаболізм, тіотриазолін.

## АННОТАЦІЯ

**Бородавко О.И. Оценка оксидативного стресса и пути его коррекции у пациентов с сочетанным течением сахарного диабета и остеопороза, которые постоянно проживают в условиях промышленного региона.– На правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2020.

Диссертационная работа посвящена оптимизации диагностики и лечения больных с сочетанным течением сахарного диабета (СД) 2 типа и остеопороза (ОП), которые проживают в условиях антропогенной нагрузки, на основании исследования показателей оксидативного стресса, костного метаболизма, углеводного обмена их взаимосвязи и включения в базисную терапию препарата титотриазолин.

Установлено, что проживание в промышленном регионе способствует интенсификации оксидантного статуса у больных с сочетанным течением СД 2 типа и ОП. Выявлено наличие взаимосвязи между повышением маркеров оксидативного стресса и снижением минеральной плотности костной ткани у данной категории больных. Установлено, что развитие ОП у больных СД 2 типа характеризуется замедлением костного обмена. Выявлена взаимосвязь между показателями оксидативного стресса, углеводного обмена и костного метаболизма. Показано, что применение титотриазолина на фоне базисной терапии у больных с сочетанным течением СД 2 типа и ОП сопровождается достоверным снижением маркеров оксидативного стресса, костной резорбции, повышением остеосинтеза и минеральной плотности костной ткани.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, остеопороз, оксидативный стресс, костный метаболізм, титотриазолин.

## ANNOTATION

**Borodavko O.I. Assessment of oxidative stress and ways of its correction in patients with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis living permanently within the conditions of the industrial region. – As manuscript.**

The dissertation in candidacy for the degree of the Candidate of Medical Sciences (doctor of philosophy) in the specialization 14.01.02 – internal diseases. – Zaporizhzhya State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2020.

The dissertation is devoted to optimizing the diagnostics and treatment of patients with the combination of type 2 diabetes mellitus (DM) and osteoporosis (OP) living under anthropogenic stress, based on the study of oxidative stress, bone metabolism, carbohydrate metabolism their interrelation and inclusion of thiotriazolin into the basic therapy.

It has been established that living in an industrial region contributes to the intensification of oxidative status in patients with type 2 diabetes combined with OP. An interrelation between the increase in oxidative stress markers and the decrease of bone mineral density in this category of patients has been defined. It has been established that the progress of OP in patients with type 2 diabetes is characterized by bone metabolism deceleration. The interrelation of the oxidative stress indicators, carbohydrate metabolism and bone metabolism was revealed. It was demonstrated that the use of thiotriazolin along with basic therapy in patients with type 2 diabetes and OP is accompanied by a significant decrease in markers of oxidative stress, bone resorption, increased osteosynthesis and bone mineral density.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, osteoporosis, oxidative stress, bone metabolism, thiotriazolin.



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ДПД	– дезоксипіридинолін
ІРО	– індекс ризику остеопорозу
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
ОК	– остеокальцин
ОП	– остеопороз
ОС	– оксидативний стрес
ПТГ	– паратиреоїдний гормон
РП	– ризик переломів
ЦД	– цукровий діабет
FRAX	– The Fracture Risk Assessment Tool
НОМА	– Індекс інсулінорезистентності (the homeostatic model assessment)
Ph	– основна фаланга середнього пальця
Q-fracture	– калькулятор для визначення ризику переломів
Rad	– променева кістка
Rad-Ph	– променева кістка-фаланга
Rad-Tib	– променева-великогомілкова кістки
Tib	– великогомілкова кістка
Tib-Ph	– великогомілкова кістка-фаланга

Підписано до друку 06.07.2020. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,96  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 8847.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.