

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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)

ДИСЕРТАЦІЯ

**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

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ О.І. Бородавко

Науковий керівник – **Кривенко Віталій Іванович**, доктор медичних наук,
професор

Запоріжжя – 2020

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. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби (22 – Охорона здоров'я). Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу поєданого із остеопорозом (ОП), на підставі отримання нових наукових даних про патогенетичну роль оксидативних порушень та обґрунтування їх фармакологічної корекції.

За результатами першого етапу дослідження (обстеження 954 осіб, віком 20 – 65 років) виявлено, що у жителів промислового регіону, які протягом життя зазнавали значних антропогенних навантажень, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) зареєстровано у 24,5 %. Поширеність ОП у жінок у менопаузі склала 37 %, остеопенії – 48 %. У чоловіків старших за 50 років, ОП діагностований у 9 %, а остеопенія – у 44 %. У осіб чоловічої статі після 50 років нормальна МЩКТ діагностувалась у 2,2 рази частіше ($\chi^2=5,22$; $p<0,05$), а ОП – у 4 рази рідше ($\chi^2=15,3$; $p<0,001$) у порівнянні з жінками аналогічного віку. Зниження МЩКТ найчастіше реєструвалося 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 променевій 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.

На другому етапі дослідження обстежено 122 пацієнта, віком від 50 до 70 років, розділених на групи: 1 група – 50 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали в умовах екологічного забруднення (м. Запоріжжя); 2 група – 24 хворих на ЦД 2 типу, які мешкали у промисловому регіоні (м. Запоріжжя); 3 група – 24 хворих на ОП, які проживали в умовах промислового регіону (м. Запоріжжя); група порівняння – 24 пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які народилися й мешкали у селищі міського типу Михайлівка, Запорізької області (екологічно сприятливий регіон).

При вивченні впливу регіону проживання на стан оксидативного стресу (ОС) виявлено, що він суттєво впливає на дані показники. У хворих 1 групи концентрація нітротирозину була вищою у 2,5 раза та складала 41,4 (11,7; 56,5) нмоль/мл, а у групі порівняння 16,6 (10,0; 32,8) нмоль/мл ($p<0,05$). Рівень 8-гідроксигуаніну був у 1,4 раза вищим у 1 групі та становив 13,0 (9,9; 15,4) нмоль/мл, а у осіб групи порівняння 9,0 (7,3; 11,5) нмоль/мл ($p<0,05$). При порівнянні МЩКТ у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання суттєвої різниці за показником Т-індексу виявлено не було. Проте, при порівнянні груп за ІРО, який є узагальнюючим показником ультразвукової денситометрії та свідчить про виразність ОП, МЩКТ у 1 групі була достовірно нижчою. Так, ІРО Rad-Tib у 1 групі був на 15 % меншим, а ІРО Rad-Ph на – 21 % порівняно з аналогічними пацієнтами з екологічно сприятливого регіону ($p<0,05$). У хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП підвищення рівня нітротирозину вірогідно 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 концентрації 8-гідроксигуаніну мало достовірний 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 ($r=-0,35$; $p<0,05$).

Подібна інтенсифікація показників ОС зберігається і у хворих на ЦД 2 типу та ОП, які проживають у промисловому регіоні при порівнянні з пацієнтами з ізольованим перебігом даних захворювань. У пацієнтів 1 групи виявлено вірогідне збільшення рівня нітротирозину у 2,8 раза ($p<0,05$), порівняно з 2 групою та у 2,1 раза – з 3 групою ($p<0,01$). Недостатній вуглеводний контроль у хворих на ЦД 2 типу характеризувався підвищенням концентрації нітротирозину у 2,7 раза у порівнянні з хворими з рівнем глікованого гемоглобіну $<7,5$ %. Його значення у групі компенсації склали 14,7 (9,7; 44,2) нмоль/мл, а у пацієнтів з декомпенсацією 40,9 (11,9; 60,5) нмоль/мл ($p<0,01$). У хворих на ЦД 2 типу виявлено позитивний кореляційний зв'язок нітротирозину 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 ($r=+0,34$; $p<0,05$).

Зареєстровано у осіб з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали в умовах промислового регіону, статистично вірогідне зниження рівня остеокальцину (ОК) на 44 %, дезоксипіридиноліну (ДПД) на 24 %, паратиреоїдного гормону (ПТГ) на 28 % у порівнянні з пацієнтами 3 групи ($p<0,05$). У порівнянні з особами 2 групи ОК та ДПД були достовірно нижчими у 1 групі пацієнтів на 8,5 % та 17 % відповідно ($p<0,05$). За допомогою методу парного регресійного аналізу було виявлено взаємозв'язок маркерів кісткового метаболізму та показників вуглеводного обміну. Зареєстровано, що ОК негативно асоціювався з концентрацією глікованого гемоглобіну та індексом НОМА, а величина ДПД з рівнем глікованого гемоглобіну. Встановлено кореляційні зв'язки маркерів кісткового обміну з МЩКТ.

При вивченні взаємозв'язку ОС зі станом кісткового обміну у хворих з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які мешкають у промисловому регіоні виявлено, що підвищення концентрації нітротирозину асоціювалося зі зниженням рівня ОК та ДПД ($p < 0,05$). Зростання величини 8-гідроксигуаніну супроводжувалося пониженням ДПД ($p < 0,05$).

За допомогою кореляційного аналізу маркерів кісткового метаболізму та ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах екологічного забруднення, виявлено, що збільшення концентрації нітротирозину достовірно асоціювалось зі зниженням рівня ОК, ДПД, кальцитоніну та ПТГ ($r = -0,38$; $r = -0,40$; $r = -0,34$; $r = -0,29$; відповідно $p < 0,05$).

За призначеною терапією хворі з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно мешкають в умовах промислового регіону, розподілені на групи спостереження: 1 підгрупа – 25 хворих, які отримували стандартну базисну терапію ЦД 2 типу та ОП; 2 підгрупа – 25 хворих, яким додатково до базисної терапії призначали тіотриазолін у дозі 200 мг 3 рази на добу, протягом 12 тижнів. Прийом тіотриазоліну разом із базисною терапією у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, сприяв вірогідному підвищенню МЩКТ за показниками ІРО, зниженню нітротирозину на 82 % ($p < 0,05$), 8-гідроксигуаніну та 51,8 % ($p < 0,05$), ДПД на 30 % ($p < 0,05$), та підвищення ОК на 24 % ($p < 0,05$).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені наукові дані, що в осіб, які постійно живуть в умовах промислового регіону, має місце висока поширеність ОП та остеопенії (ОП у жінок у менопаузі виявлений у 37 %, остеопенія – у 48 %, у чоловіків старших за 50 років, ОП діагностований у 9%, а 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 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 кісткоутворення та МЩКТ.

Розроблено і впроваджено в практику спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на ЦД 2 типу, який полягає у дослідженні стану кісткової тканини кінцівок методом кількісної ультрасонометрії з використанням Т-критерію за трьома зонами на недомінуючих кінцівках: проксимальна фаланга середнього пальця кисті, дистальний відділ 1/3 променевої кістки, середня частина великої гомілкової кістки та розраховують індекс ризику остеопорозу (патент України на корисну модель № 87713 від 10.02.2014).

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

ABSTRACT

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. – Qualifying scientific work 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 (22 – Health care). Zaporizhzhya State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2020.

The thesis defense will take place at the specialized scientific council D 17.600.02 of Zaporizhzhya State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2020.

The dissertation is devoted to increasing of diagnostic and treatment efficiency of type 2 diabetes mellitus (DM) when it is combined with osteoporosis (OP) on the basis of the new scientific data concerning oxidative disorders pathogenic impact and the explanation of the grounds for their pharmacological correction.

According to the results of the study's first stage (examination of 954 people aged from 20 to 65 years old), it was found that 24.5 % of the industrial region residents who experienced significant anthropogenic stress during their lifetime

present a decrease in bone mineral density (BMD). The prevalence of OP in postmenopausal women was 37 %, and that of osteopenia – 48 %. OP was diagnosed in 9 % of men over 50 years of age, and osteopenia – in 44 %. It was diagnosed that normal bone mineral density appears 2.2 times more often ($\chi^2=5.22$; $p<0.05$) in men after the age of 50 and OP – 4 times less often ($\chi^2=15.3$; $p<0.001$) comparing to the women of the same age. It was regardless of gender that BMD decrease was located in the lower leg and radial bones most frequently. Correlation analysis revealed a significant negative relationship between the radial bone and phalanx T-index with the person's age ($r=-0.22$; $r=-0.24$ respectively; $p<0.05$). Hereditary OP taint was associated with the radial bone T-index ($r=-0.21$; $p<0.05$), while smoking and alcohol abuse were associated with the tibia and radius T-index ($r=-0.25$; $r=-0.27$ respectively; $p<0.05$). In women, the duration of menopause had a negative correlation with the radius and tibia T-index ($r=-0.32$; $r=-0.35$, respectively; $p<0.05$). Thus, a high prevalence of osteopenia and OP has been detected in both men and women who permanently live in environmentally unfavorable conditions.

At the second stage of the study, 122 patients aged 50 to 70 were examined and divided into groups: the 1st group of 50 patients with the combined type 2 diabetes and OP who lived in polluted environment conditions (Zaporizhzhya); the 2nd group of 24 patients with type 2 diabetes who lived in the industrial region (Zaporizhzhya); the 3rd group of 24 patients with OP who lived in the industrial region (Zaporizhzhya), and the comparison group of 24 patients with comorbid type 2 diabetes and OP, who were born and lived in the urban-type settlement of Mykhailivka, Zaporizhzhya region (ecologically favorable region).

When studying the region of residence impact on the state of oxidative stress (OS), it was made apparent that it significantly affects these indicators. In patients of Group 1, the nitrotyrosine concentration was 2.5 times higher and numbered 41.4 (11.7; 56.5) nmol/ml, while it was 16.6 (10.0; 32.8) nmol/ml ($p<0.05$) in the comparison group. The 8-hydroxyguanine level was 1.4 times higher in Group 1 and equaled 13.0 (9.9; 15.4) nmol/ml, though in the comparison group it equaled 9.0 (7.3; 11.5) nmol/ml ($p<0.05$). When comparing BMD in patients with the combined

type 2 diabetes and OP depending on the region of residence, no significant difference in T-index was detected. However, when comparing the groups by IPO, which is a generalized indicator of ultrasonic densitometry and indicates the severity of OP, BMD in Group 1 was significantly lower. Thus, IPO Rad-Tib in group 1 was 15 % lower, and IPO Rad-Ph was 21 % lower compared to similar patients from the environmentally friendly region ($p < 0.05$). In patients with combined type 2 diabetes mellitus and OP, an increase in nitrotyrosine levels was probably associated with a decrease in the tibia T-index ($r = -0.42$; $p < 0.05$), and that of radial bone ($r = -0.37$; $p < 0.05$) and IPO Rad-Tib ($r = -0.34$; $p < 0.05$). The increase in the 8-hydroxyguanine concentration had a significant negative relationship with the tibia T-index ($r = -0.38$; $p < 0.05$), and that of IPO Rad-Tib ($r = -0.41$; $p < 0.05$) and IPO Tib-Ph ($r = -0.35$; $p < 0.05$).

A similar intensification of OS indicators persists in the patients with the combined type 2 diabetes and OP living in the industrial region compared to the patients with the isolated course of these diseases. Patients in Group 1 showed a presumable 2.8 times increase in nitrotyrosine levels ($p < 0.05$) compared to Group 2; and 2.1 times increase compared to Group 3 ($p < 0.01$). Insufficient carbohydrate control in patients with type 2 diabetes was characterized by the 2.7 times increase of nitrotyrosine concentration as compared to patients with glycated hemoglobin level of < 7.5 %. Its values in the compensation group were 14.7 (9.7; 44.2) nmol/ml, and 40.9 (11.9; 60.5) nmol/ml ($p < 0.01$) in patients with decompensation. In patients with type 2 diabetes, a positive correlation was found amid nitrotyrosine level and the person's age ($r = +0.22$; $p < 0.05$), the duration of type 2 diabetes ($r = +0.33$; $p < 0.05$), glucose level ($r = +0.24$; $p < 0.05$), glycated hemoglobin ($r = +0.37$; $p < 0.05$) and HOMA index ($r = +0.34$; $p < 0.05$).

The statistically apparent 44 % decrease in the osteocalcin (OK) level, 24 % decrease in deoxypyridinoline (DPID), and 28 % decrease in parathyroid hormone (PTH) levels were detected in the people with the combined type 2 diabetes and OP living in the industrial region compared to the patients of Group 3 ($p < 0.05$). Compared to the individuals in Group 2, OK and DPID levels were significantly

lower in the Group 1 patients – by 8.5 % and 17 % respectively ($p < 0.05$). The relationship between bone metabolism and carbohydrate metabolism markers was revealed by means of the pairwise regression analysis method. OK was authorized to be negatively associated with the glycated hemoglobin concentration and the HOMA index, and the DPID value – with the glycated hemoglobin level. Correlations of bone metabolism markers with BMD have been established.

When studying the relationship of OS with the state of bone metabolism in patients with comorbid type 2 diabetes and OP living in the industrial region, it was found that an increase in nitrotyrosine concentration was associated with a decrease in OK and DPID ($p < 0.05$). The increase in the 8-hydroxyguanine value was accompanied by a decrease in DPID ($p < 0.05$).

It was recorded by means of correlation analysis of bone metabolism markers and OS in patients with combined type 2 diabetes mellitus and OP living in polluted environment conditions that an increase in nitrotyrosine concentration was conclusively associated with a decrease in OK, DPID, calcitonin and PTH ($r = -0.38$, $r = -0.40$, $r = -0.34$, $r = -0.29$, respectively $p < 0.05$).

According to the administered therapy, the patients with comorbid type 2 diabetes and OP living permanently in the industrial region were clustered into observation groups: 1-st subgroup included 25 patients who received standard basic therapy for type 2 diabetes and OP; subgroup 2 had 25 patients who were administered 200 mg thiotriazoline dose 3 times a day for 12 weeks aside from basic therapy. The intake of thiotriazoline along with basic therapy in patients with combined type 2 diabetes and OP contributed to the apparent increase in BMD in terms of IPO, 82 % nitrotyrosine reduction ($p < 0.05$), 51.8 % 8-hydroxyguanine reduction ($p < 0.05$), and 30 % DPID reduction ($p < 0.05$), and 24 % increase in OK ($p < 0.05$).

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data have been enhanced to show that people living permanently in the industrial region have a high prevalence of OP and osteopenia (OP was diagnosed in 37 % menopausal women,

and osteopenia – in 48 %, OP was diagnosed in 9 % of men over 50 years old, and osteopenia – in 44 %).

It is for the first time that the relationship between the OS intensification and bone metabolism markers has been studied in patients with the combined type 2 diabetes and OP living permanently in the industrial region, as well as the pathogenic role of these changes in the BMD progression has been identified. It has been specified that the region of residence significantly affects the intensity of OS: in patients with combined type 2 diabetes mellitus and OP living permanently within anthropogenic pollution, nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine concentrations are presumably higher compared to the compatible patients from an environmentally friendly region.

It was made clear that in patients with comorbid type 2 diabetes and OP who permanently live in the industrial region there is probably a higher OS activity, which is confirmed by a significant increase in nitrotyrosine levels compared to patients with OP or type 2 diabetes. The relationship between glycated hemoglobin and the severity of OS has been revealed.

New in-depth scientific evidence has been produced that patients with type 2 diabetes manifest bone metabolism deceleration, as confirmed by a significant decrease in the levels of osteocalcin (OK), DPID, parathyroid hormone (PTH) compared to the patients with only OP or type 2 diabetes ($p < 0.05$). The relationship has been asserted between OK and DPID with carbohydrate metabolism parameters in patients with type 2 diabetes.

It was for the first time acknowledged that the intake of thiotriazoline along with basic therapy in patients with the combined type 2 diabetes and OP is accompanied by a probable decrease in nitrotyrosine, 8-hydroxyguanine, DPID and the increase of OK, compared to patients receiving only basic therapy.

Practical value of the results. The need to study the nitrotyrosine and 8-hydroxyguanine concentration in patients with the combined type 2 diabetes mellitus and OP in order to identify the intensity of oxidative disorders has been determined. The expediency of evaluation of bone metabolism markers in patients

with combined type 2 diabetes mellitus and OP has been rationalized for timely prevention of bone metabolism misbalance.

In order to reduce manifestations of OS, bone resorption, the increase of bone formation markers and BMD, recommendation on the inclusion of thiotriazoline into the basic therapy of type 2 diabetes and osteoporosis have been elaborated. A method of diabetic osteopathy diagnosing in patients with type 2 diabetes mellitus has been shaped and implemented, namely, the condition of limb bone tissue study by means of quantitative ultrasonometry using the T-test for the three zones on non-dominant limbs: middle finger radial bone proximal phalanx and tibia middle part; and osteoporosis risk index has been calculated (Ukrainian patent for the utility model № 87713 dated February 10, 2014).

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

Список публікацій здобувача:

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 diabetes mellitus and osteoporosis residing in anthropogenic pressure conditions. *Запорозж. мед. журн.* 2019. № 2 (113). P. 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). P. 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. Гріненко, 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).*

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	19
Вступ	21
Розділ 1 Огляд літератури. Коморбідний перебіг цукрового діабету 2 типу та остеопорозу: механізми впливу оксидативного стресу, промислових факторів, можливості лікування	29
1.1 Поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та остеопорозу: невіршені питання	29
1.2 Вплив оксидативного стресу на розвиток та прогресування цукрового діабету 2 типу та остеопорозу	36
1.3 Промислові полютанти, як фактор ризику формування остеопорозу та цукрового діабету 2 типу	41
1.4 Підходи до корекції оксидативного стресу у хворих з цукровим діабетом 2 типу та остеопорозом	45
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	49
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих	49
2.2 Методи дослідження	57
2.3 Методи статистичного опрацювання результатів дослідження	61
Розділ 3 Мінеральна щільність кісткової тканини, поширеність остеопорозу та остеопенії у осіб, які постійно проживають в умовах екологічного забруднення	62
Розділ 4 Особливості розвитку оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону	69
4.1 Порівняльний аналіз показників оксидативного стресу у хворих з поєднаним плинном цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які мешкають в умовах екологічного забруднення та у регіоні з відносно сприятливою екологічною ситуацією	69

4.2 Стан оксидативного стресу та його взаємозв'язок з параметрами вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу, остеопороз та з поєднаним перебігом даних захворювань, у осіб які постійно проживають в умовах промислового регіону	73
Розділ 5 Стан кісткового метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу	80
5.1 Особливості кісткового метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу у порівнянні з пацієнтами з ізольованим цукровим діабетом 2 типу та остеопорозом	80
5.2 Показники вуглеводного обміну та його взаємозв'язок з маркерами кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу	87
5.3 Взаємозв'язок оксидативного стресу з маркерами кісткового метаболізму, у хворих на цукровий діабет 2 типу коморбідний з остеопорозом, які постійно проживають в умовах промислового регіону	91
Розділ 6 Шляхи корекції оксидативного стресу та порушень кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу і остеопорозу	97
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	106
Висновки	121
Практичні рекомендації	124
Список використаних джерел	125
Додаток А Список публікацій за темою дисертації	152
Додаток Б Апробація результатів дисертації	156
Додаток В Акти впровадження за результатами дисертації, копія патенту на корисну модель в систему охорони здоров'я	157

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	–	відношення шансів
ДПІД	–	дезоксипіридинолін
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІРО	–	індекс ризику остеопорозу
МЦКТ	–	мінеральна щільність кісткової тканини
ОК	–	остеокальцин
ОП	–	остеопороз
ОС	–	оксидативний стрес
ПТГ	–	паратгормон
РП	–	ризик переломів
ЦД	–	цукровий діабет
FRAX	–	The Fracture Risk Assessment Tool
НОМА	–	індекс інсулінорезистентності (the homeostatic model assessment)
М	–	середнє арифметичне
Me	–	медіана
OR	–	відношення шансів
Ph	–	основна фаланга середнього пальця
Q-fracture	–	калькулятор для визначення ризику переломів
Q25	–	25% кuartиль
Q75	–	75% кuartиль
Rad	–	променева кістка
Rad-Ph	–	променева кістка-фаланга
Rad-Tib	–	променева-великогомілкова кістки
SOS	–	абсолютний результат вимірної швидкості звуку

- Tib – великогомілкова кістка
- Tib-Ph – великогомілкова кістка-фаланга
- χ^2 – критерій Пірсона

ВСТУП

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 [1]. Майже у 50 % цих пацієнтів реєструється остеопороз (ОП) або остеопенія [2]. 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 вагому медико-соціальну та економічну проблему [3, 4].

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 [5, 6, 7]. Після розвитку остеопоротичного низькоенергетичного перелому більше половини пацієнтів не можуть пересуватися без сторонньої допомоги, а близько третини – втрачають здатність до самообслуговування [8]. 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 [9, 10].

За даними літератури, патогенез ураження кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу, зокрема, 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 [11, 12].

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 [13]. А на тлі ЦД 2 типу вже вірогідно знижується рівень супероксидисмутази, реєструється підвищення нітротирозину, малонового альдегіду, оксиду азоту [14, 15]. Динаміка вище зазначених констант достовірно залежить від тривалості захворювання, величини глікемії та глікованого гемоглобіну [16]. Наявність оксидативних порушень призводить до розвитку діабетичних ускладнень [17]. 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 [18]. У пацієнтів зі зниженою МЦКТ реєструється вірогідно нижчі концентрації маркерів оксидантного захисту (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази) [19]. Однак інші дослідники ставлять під сумнів наявність імовірної взаємної залежності між оксидантними чинниками та факторами розвитку ОП, аргументуючи це відсутністю кореляції між дезоксипіридиноліном (ДПД) сечі та маркерами оксидативного стресу [20], між перекисним окисленням ліпідів та кістковим ферментом лужної фосфатази, між малоновим альдегідом та МЦКТ [21]. Тому це питання потребує подальшого уточнення.

Істотне значення на формування ОС мають фактори екологічного забруднення, які не тільки викликають низку захворювань, але й істотно впливають на перебіг ЦД та ОП [22, 23]. За даними дослідження 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 [24]. В Україні в умовах екологічного забруднення мешкає 17 млн людей, що складає близько 40 % населення, а м. Запоріжжя за обсягами викидів шкідливих речовин в атмосферне повітря займає провідне місце [25].

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 включенням 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 промисловому 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 промисловому 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 промисловому 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 визначення 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 кісткоутворення та МЩКТ. Розроблено і впроваджено в практику спосіб 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 Малоліубошанської 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, основний текст 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.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА
ОСТЕОПОРОЗУ: МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ,
ПРОМИСЛОВИХ ФАКТОРІВ, МОЖЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ

1.1. Поєднаний перебіг цукрового діабету 2 типу та остеопорозу: невирішені питання

Цукровий діабет – є однією з важливих проблем внутрішньої медицини. Його поширеність неспинно зростає, а смертність залишається досить високою. Підраховано, що до 2030 року кількість хворих зросте до 578 млн. осіб [21]. В Україні кількість пацієнтів складає близько 1,5 млн осіб [26]. За даними Міжнародної федерації діабету, у світі кожна 12 особа хворіє на ЦД, а кожні 7 секунд від даного захворювання помирає пацієнт [21].

В останній час у групу хронічних ускладнень ЦД 2 типу включають патологічні зміни кісткової тканини [27, 28]. ОП – це прогресуюче системне захворювання скелета, що характеризується зменшенням маси кістки і порушенням мікроархітектоніки кісткової тканини, які призводять до підвищення крихкості кісток та розвитку переломів [29, 30]. Саме переломи, серед яких найтяжчі – переломи шийки стегнової кістки, вертебральних та променевої кісток, визначають медичну та медико-соціальну значимість захворювання, в тому числі за рахунок підвищення смертності [31]. Кожні 3 секунди у світі відбувається остеопоротичний перелом, а починаючи з віку 50 років, кожна друга жінка і кожен п'ятий чоловік протягом решти життя матимуть перелом [32].

В Україні у 11% жінок діагностується ОП на рівні шийки стегнової кістки, у 20% та 24% відповідно — в ділянці хребта та передпліччя [33]. Вивчення епідеміології ОП представляє певні проблеми, оскільки власне низька МЩКТ не є причиною скарг, а особи з ОП не звертаються за медичною

допомогою до тих пір, поки не з'явиться біль у хребті, не зміниться постава або не станеться перелом [34].

На сьогодні, дані щодо МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу не однозначні [35]. Відмінність у показниках може бути обумовлена розбіжністю у дизайні дослідження, різними видами технології вимірів МЩКТ, відбором пацієнтів та наявністю або відсутністю ускладнень ЦД [36].

Проте, встановлено, що зниження МЩКТ, переломи та пониження рівня ОК у сироватці крові асоціюються з підвищенням смертності у хворих на ЦД 2 типу (ВШ 3,25; ДІ: (1,48-7,16 $p=0,003$), що обумовлює важливість дослідження поєданого перебігу ЦД 2 типу та ОП [3].

У літературі є дані про підвищення МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу [37]. У мета-аналіз Ma L. et al. (2012) за даними наукових бібліотек Pubmed та Ovid, було включено 15 досліджень (3437 хворих на ЦД 2 типу та 19139 пацієнтів контрольної групи). МЩКТ у хворих на діабет була вірогідно вищою порівняно із здоровими особами на шийці стегнової кістки, стегні та хребті. За даними регресійного аналізу чоловіча стать, молодий вік та вищий ІМТ були позитивно пов'язані з МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу [38].

Вищенаведені результати науковці пояснюють наявністю ожиріння та гіперінсулінемії. Підвищення маси тіла збільшує механічне навантаження на скелет (особливо на кортикальний його шар) та сприяє її укріпленню [39]. Більш того, жирова тканина є ендокринним органом та секретує естрогени, ангіотензиноген, простагландини, фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін-6, лептин, резистин, адипонектин, інсуліноподібний фактор росту-1, інгібітор активатора плазміногену 1 [40]. Ці речовини можуть позитивно впливати на кісткову тканину, так зокрема, лептин підвищує проліферацію та диференціацію остеобластів та знижує активність остеокластогенезу через інгібування експресії рецепторного активатора ядерного фактору κВ ліганду RANKL та індукції остеопротегерину [41, 42].

За даними літературних джерел, гіперінсулінемія може пояснювати позитивний зв'язок між ЦД 2 типу та МЩКТ. Інсулін взаємодіє з рецепторами

на остеобластах, сприяючи їх утворенню, завдяки чому впливає на ремоделювання кісткової тканини [43, 44.].

На противагу вищенаведеним результатам, у літературі є протилежні дані, щодо МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу. У дослідженні Yaturu S, Humphrey S, Landry C, et al. (2009) обстежено 3458 чоловіків без діабету та 735 чоловіків із ЦД 2 типу. У групі хворих на ЦД 2 типу МЩКТ шийки стегнової кістки була достовірно нижчою у порівнянні з особами без діабету. Проте, МЩКТ хребта була значно вищою у групі хворих на ЦД 2 типу, а при корегуванні пацієнтів в залежності від ІМТ, вищенаведені показники достовірно не різнилися у двох групах [45]. Аналогічні дані були отримані у дослідженні Mathen PG et al. (2015), хворі на ЦД 2 типу мали вірогідно нижчі значення МЩКТ у порівнянні з контрольною групою, незалежно від статі. А остеопенія та ОП розглядались, як ускладнення ЦД 2 типу [46].

У крос-секційному дослідженні у Китаї під час обстеження 890 жінок із ЦД 2 типу та 689 - без діабету (2010) виявлено, що особи жіночої статі із ЦД 2 типу без ожиріння мають нижчі показники денситометрії, більшу поширеність остеопенії та ОП, у порівнянні з пацієнтками контрольної групи. При проведенні множинної лінійної регресії виявлено, що МЩКТ стегна та поперекового відділу хребта позитивно корелює із ІМТ, рівнем інсуліну, ОК. Вік та рівень глікованого гемоглобіну мали зворотній кореляційний зв'язок з МЩКТ [47].

Патогенез ураження кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу, може бути пов'язаний з відносним дефіцитом інсуліну (інсулінорезистентність), гіперглікемією, зниженням рівня кальцію, дефіцитом вітаміну Д, розвитком ускладнень ЦД 2 типу [48].

Дефіцит інсуліну. Відомо, що інсулін стимулює біосинтез білка, транспорт амінокислот, ріст клітин в різних тканинах, має анаболічний ефект на метаболізм кісткової тканини та прямий стимулюючий вплив на синтез колагену та гіалуронату [49]. Він сприяє всмоктуванню амінокислот та кальцію в кишечнику, підсилює включення їх в кісткову тканину, забезпечує

процес диференціювання остеобластів [50]. Остеокласти також експресують рецептори до інсуліну, тому відносний його дефіцит при ЦД 2 типу призводить до зниження активності, не тільки остеобластів, а і остеокластів [51, 52].

У дослідженні, в яке було включено 996 чоловіків віком від 25-45 років без діабету, НОМА-індекс мав достовірній зворотній кореляційний зв'язок з МЩКТ променевої на великогомілкової кісток. Отримані дані свідчать, що інсулінорезистентність асоціюється зі зниженням кортикального та трабекулярного шарів кістки [53].

За даними А.В. Ковальчука (2015), інсулінорезистентність призводила до зниження рівня ОК, а тим самим і до зниження кісткоутворення. Проте, при прогресуванні ЦД 2 типу та розвитку стану відносного інсулінодефіциту призначення екзогенного інсуліну мало протекторний характер і сприяло підвищенню рівня ОК. Величина ОК була достовірно нижчою у групі пацієнтів, які приймали пероральні цукрознижуючі препарати, в порівнянні з пацієнтами на інсулінотерапії та групою пацієнтів без ЦД [54].

Гіперглікемія. Вплив глікемії на кісткову тканину до кінця не вивчений. На тлі високої концентрації глюкози посилюється неферментативне глікозування білків, окислення глюкози, ліпідів і білків. Це призводить до підвищення рівня вільних радикалів і активізації сорбітолового шляху утилізації глюкози [55]. У деяких дослідженнях було виявлено прямий негативний вплив гіперглікемії на остеобласти, що посилюється на тлі ОС, який впливає на диференціацію мезенхімальних клітин кісткового мозку, порушуючи процес остеобластогенезу [56].

Дефіцит вітаміну Д та кальцію. У пацієнтів з ЦД 2 типу дефіцит вітаміну Д може бути прямо пов'язаний з інсулінорезистентністю, або опосередковано через діабетичну нефропатію [57]. Гіпоінсулінемія пригнічує ниркову 1 α -гідроксилазу, зменшує продукцію кальцитріолу, тим самим порушуючи всмоктування кальцію у кишківнику, та індукує вторинний компенсаторний гіперпаратиреоз. У зв'язку з гіперкальційурією (на фоні гіперглікемії,

гіперфільтрації, дефекту тубулярної реабсорбції) та зниженням всмоктування кальцію в кишківнику формується його дефіцит [58]. Гіповітаміноз Д також призводить до розвитку м'язової слабкості та нейропатії, підвищує імовірність падінь та переломів. Виявлено, що у хворих на ЦД 2 типу наявність периферичної полінейропатії асоціюється зі зниженням концентрації вітаміну Д [59, 60].

Ускладнення ЦД. Діабет-асоційована нейропатія є важливим патогенетичним фактором у розвитку ОП та атрофії м'язів. Вона сприяє зниженню кісткоутворення, пригнічуючи активність остеобластів, та підвищує активність остеокластів. М'язова атрофія та діабетична ретинопатія призводять до підвищеного ризику падінь [61].

Хоча у літературі відсутні єдині погляди на стан МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу, відомо що РП у даної категорії пацієнтів є підвищеним [62, 63].

Schwartz A. V. et al., використали дані Study of Osteoporotic Fractures (7939 жінок, хворих на ЦД 2 типу) та Osteoporotic Fractures in Men (5995 чоловіків хворих на ЦД 2 типу) для вивчення поширеності остеопоротичних переломів у хворих на ЦД 2 типу. У результаті РП був вірогідно вищим у хворих на діабет порівняно із здоровими особами, незалежно, від показників денситометрії [62].

У хворих на ЦД 2 типу виявлено збільшення загального РП (ВШ, 1,3; 95% ДІ, 1,2–1,4), а РП шийки стегнової кістки достовірно підвищувався через 10 років спостереження (ВШ, 1,5; 95% ДІ, 1,1–1,9). Факторами ризику були вік, попередній перелом, вторинний ОП та прийом глюкокортикостероїдів, а фізична активність та ІМТ були протективними факторами [64].

Причини підвищення РП у даної категорії хворих до кінця не вивчені. Одними з факторів ризику розвитку переломів є ускладнення ЦД, такі як ретинопатія, полінейропатія [65]. Порушення мікроархітекτονіки кісткової тканини, яке обумовлене самим захворюванням, призводить до зниження якості кісткової тканини [66, 67].

За даними Neglia C et al. (2014), при трирічному спостереженні жінок з ЦД 2 типу виявлено, що пацієнти з діабетом мають вищу пористість кортикального шару кістки та підвищену щільність трабекулярного шару у порівнянні з жінками без діабету [68]. Зміни у мікроархітектурі кісткової тканини, а саме підвищення пористості кортикального шару та мікротріщини, можуть підвищувати РП у даної категорії пацієнтів [69].

Також дефіцит вітаміну Д призводить до зниження м'язової сили та маси. З літератури відомо, що вітамін Д активує протеїнказу С, яка сприяє вивільненню кальцію, що має важливе значення для скорочення м'язового волокна. [70].

Незважаючи на велику кількість досліджень взаємозв'язку ЦД 2 типу та ОП достеменно не вивчено механізми підвищення РП, навіть при нормальних значеннях МЩКТ. Саме тому, є важливим не тільки інструментальна оцінка МЩКТ, але і дослідження кісткового метаболізму. На думку ряду вчених, однією з причин підвищення РП, можуть бути зміни у кістковому ремоделюванні [71].

Кісткова тканина є метаболічно активною структурою, у якій безперервно відбуваються процеси кісткоутворення та резорбції. Для більш точної оцінки її стану є важливим визначення маркерів кісткового обміну [72].

Одним із перших, хто продемонстрував взаємозв'язок між вуглеводним обміном та ОК, були Lee NK, Sowa H, Hinoi E et al (2007). У результаті експериментального дослідження виявлено, що при відсутності молекули ОК у щурів розвивається гіперглікемія, знижується секреція інсуліну β -клітинами та чутливість до нього, а екзогенне його введення сприяє підвищенню секреції інсуліну та зниженню інсулінорезистентності [73].

У подальших дослідженнях було виявлене достовірне зниження ОК у хворих на ЦД 2 типу на фоні підвищення гідроксипроліну та лужної фосфатази [74]. А деякі науковці вказують на зменшення кількості клітин попередників остеобластів у даної категорії хворих [75].

García-Martín A, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I (2011) показали, що ОК може бути маркером метаболічного ризику. При обстеженні 54 здорових жінок у менопаузі виявили позитивний взаємозв'язок між рівнем ОК та глюкозою, а зниження його концентрації понад 13,5 нг/мл є фактором ризику розвитку діабету [76].

Більшість авторів вказують на зниження кісткоутворення у хворих на ЦД 2 типу [77]. Дані щодо кісткової резорбції у хворих на ЦД 2 типу неоднозначні. За даними проведеного Jakob Starup-Linde мета-аналізу (2013), кісткова резорбція у хворих на ЦД 2 типу як знижувалась, так і була вищою у порівнянні з пацієнтами без діабету [78].

За даними дослідження В.В. Клімонтова, у жінок з ЦД 2 типу в менопаузі у сироватці крові виявлено зниження рівня маркера кісткоутворення – ОК, інгібітору кісткової резорбції – остеопротегерину та підвищення екскреції з сечею маркера кісткової резорбції - С-термінального телопептиду колагену I типу. Наявність ОП асоціювалась із зниженням рівня циркулюючого остеопротегерину та підвищенням С-термінального пропептид колагену I типу. Не отримано даних щодо взаємозв'язку концентрації ОК, С-термінального пропептид колагену I типу, остеопротегерину в сироватці крові та С-термінального телопептиду колагену I типу у сечі з рівнем глюкози та МЩКТ [79].

У дослідженні Rubin MR (2015) також було виявлено, що маркери кісткового обміну, які включали ОК, N-термінальний пропептид проколагену 1-го типу, кістковий ізофермент лужної фосфатази знижуються при ЦД 2 типу та можуть прогнозувати розвиток перелому незалежно від стану МЩКТ [80].

На протипагу вищенаведеним даним, у дослідженні Reyes-García R. et al. (2013) у хворих на ЦД 2 типу не було виявлено достовірної різниці у значеннях маркерів кісткоутворення у порівнянні з пацієнтами без діабету. Проте, кісткова резорбція та рівень паратгормону були нижчими у хворих на ЦД 2 типу [81].

У роботі Cutrim DM. et al., взагалі не виявлено достовірної різниці МЩКТ та концентрації маркерів кісткового обміну (вітаміну Д, паратиреоїдного гормону (ПТГ), дезоксипіридинолину сечі (ДПД) у хворих на ЦД 2 типу в залежності від компенсації вуглеводного обміну [82].

Таким чином, незважаючи на відсутність єдиних поглядів на стан МЩКТ у хворих на ЦД 2 типу, патогенетичний зв'язок між ЦД 2 типу та ОП є безсумнівними. У даній категорії пацієнтів відбуваються зміни у кістковому метаболізмі та підвищується ризик переломів, навіть при нормальних показниках денситометрії. Враховуючи наведені дані, ЦД 2 типу необхідно вважати фактором ризику ураження кісткової тканини.

1.2. Вплив оксидативного стресу на розвиток та прогресування цукрового діабету 2 типу та остеопорозу

Активні форми кисню є продуктами клітинного метаболізму. У низьких концентраціях вони приймають участь у фізіологічних процесах, а їх збільшення може викликати незворотні зміни у клітинній структурі білків, ліпідів та ДНК [83]. Доведено, що зростання кількості активних форм кисню призводить до клітинного некрозу, апоптозу, аутофагії, спричиняє запалення, ендотеліальну дисфункцію, інактивацію антипротеаз і погіршення регенерації тканин [84].

Відомо, що в патогенезі більшості захворювань важливу роль відіграє ОС - пошкодження тканин у результаті збільшення кількості активних форм кисню та недостатності антиоксидантного захисту [85, 86].

На думку багатьох науковців, ОС може сприяти виникненню інсулінорезистентності і таким чином - маніфестації ЦД 2 типу [87]. Активні форми кисню мають цитотоксичну дію на β -клітини підшлункової залози, призводячи до порушення секреції інсуліну та формування інсулінорезистентності [88].

Підвищення ОС у пацієнтів з ЦД 2 типу обумовлене такими факторами, як гіперглікемія, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, кожен з яких сприяє гіперпродукції мітохондріального супероксиду ендотеліальними клітинами судин [89]. Патогенетичний механізм, який лежить в основі діабетичних ускладнень, включає підвищення концентрації активних форм кисню за рахунок: поліольного шляху перетворення глюкози, підвищення продукції кінцевих продуктів глікозування, зниження активності антиоксидантної системи в організмі, яка представлена супероксиддисмутазою, каталазою, глутатіоном, глутатіонпероксидазою та ін. [90].

За даними дослідників, збільшення добової варіабельності глюкози знижує біодоступність NO сприяючи утворенню пероксинітриду, одного з найбільш сильних окисників, що підтверджено наявністю вірогідного кореляційного зв'язку величини ніротирозину із коливанням глікемії [91].

Активация ОС реєструється навіть у пацієнтів із незначним підвищенням глюкози крові, так званім переддіабетом. Ці дані підтверджені результатами дослідження Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. (2011). При обстеженні 162 пацієнтів із ЦД 2 типу, преддіабетом та здорових осіб виявлено, що рівень 8-гідроксигуаніну вже значно підвищується у пацієнтів із преддіабетом, а у групі хворих він був вірогідно найвищим [92].

Дослідження Kant M, Akış M, Çalan M (2016) показали, що 8-гідроксигуанін може використовуватись у якості раннього маркера окисного ураження ДНК у хворих на ЦД 2 типу [93].

Протилежними є результати дослідження, яке проведено у Австралії, із включенням 146 пацієнтів із ЦД 2 типу. Хворі були розподілені за рівнем глікованого гемоглобіну до 7,5 % та понад 7,5 %, а також за тривалістю ЦД 2 типу. У результаті дослідження не було виявлено достовірної різниці у параметрах ОС (малонового альдегіду, глутатіону, тіолів) та антиоксидантних маркерів (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидази) ні в залежності від компенсації ЦД 2 типу, ні від його тривалості. Отримані дані

науковці пояснили, зокрема, регулярним медичним обстеженням хворих та ефективним лікуванням цукрознижуючими препаратами [94].

На тлі ЦД 2 типу на 45,7% знижується рівень супероксидисмутази при збереженій активності каталази, що може супроводжуватись недостатньою дисмутацією супероксидного аніон-радикалу, який приймає участь в утворенні інших активних форм кисню та ініціює реакції вільно-радикального окислення, які призводять до ОС [15].

За даними Г.І Азізової, на фоні ЦД 2 типу відмічається закономірне підвищення рівня малонового діальдегіду, оксиду азоту, нітротирозину, а також зниження показників оксидантного захисту (церулоплазмін, тіоловий статус), які залежать від стадії захворювання, рівня глікемії та глікованого гемоглобіну. На стадії субкомпенсації та декомпенсації на фоні високої інтенсивності ОС реєструється дефіцит маркерів антиоксидантної системи [14].

У хворих на ЦД 2 типу має місце активація ОС. Вона проявляється посиленням окисної модифікації білків та зростанням перекисного окислення ліпідів. Ступінь цієї активації тісно пов'язана з послабленням ферментативного антиоксидантного захисту, тривалістю захворювання, декомпенсацією вуглеводного обміну, наявністю пізніх ускладнень [95].

Окрім впливу ОС на розвиток ЦД 2 типу, багато науковців вказують, що підвищене утворення активних форм кисню та азоту є ключовим компонентом у розвитку ускладнень, викликаних гіперглікемією. ОС призводить до судинної дисфункції, ураження клітинних білків, мембранних ліпідів та нуклеїнових кислот, що потребує пошуку ранніх маркерів ОС та ефективних лікарських засобів для корекції наведених порушень [96].

У хворих на ЦД 2 типу виявлено підвищення рівня 8-гідроксигуаніну, та його прямий взаємозв'язок із ступенем тяжкості діабетичної нефропатії та ретинопатії [97].

Таким чином, незважаючи на численні дослідження, дані про стан оксидантної системи у хворих на ЦД 2 типу суперечливі, недостатньо

вивчений зв'язок окремих параметрів з показниками вуглеводного обміну та до тепер немає єдиної думки щодо застосування антиоксидантів у цих пацієнтів [98].

Результати науковців щодо зв'язку ОС та ОП не однозначні. Дані деяких досліджень вказують на тісний взаємозв'язок вільно-радикального окислення та МЩКТ, проте залишається невідомим, чи відіграють важливу роль вільні радикали у кістковому метаболізмі та розвитку остеопенії та ОП [99]. Для вирішення цього питання Bonaccorsi G. et al. (2014) провели дослідження, яке включало 167 жінок у менопаузі. У результаті дослідження виявлено, що підвищення перекисного окислення ліпідів асоціювалось із зниженням загальної МЩКТ ($r=-0,2$; $p<0,05$), поперекового відділу хребта ($r=-0,3$; $p<0,01$), та стегна ($r=-0,3$; $p<0,05$), а також позитивний зв'язок з підвищенням маркера кісткової резорбції С-кінцевого телопептиду колагену I типу ($r=+0,2$; $p<0,05$). Варто зазначити, що не було виявлено достовірного зв'язку ОС із кістковим ізоферментом лужної фосфатази, маркером кісткоутворення. Ці дані вказують, що ОС може впливати на кістковий обмін шляхом роз'єднання кісткового метаболізму, сприяючи розвитку ОП [100].

За даними Akropolat V., et al., ОС є незалежним фактором ризику ОП. У дослідження було включено 126 жінок в менопаузі вірогідними предикторами зниження МЩКТ були підвищення концентрації малонового альдегіду та оксиду [101].

У крос-секційному дослідженні вивчали взаємозв'язок між антиоксидантною активністю (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон пероксидаза, загальний антиоксидантний статус) та МЩКТ у жінок з постменопаузальним ОП. В результаті дослідження виявлено, що у групі з ОП вищезазначені маркери були достовірно нижчі у порівнянні з групою жінок у менопаузі без ОП та групою жінок репродуктивного віку. Проте, не виявлено кореляції між маркерами кісткового метаболізму та показниками денситометрії [102]. Відсутність взаємозв'язку ОС та МЩКТ у деяких

дослідженнях може бути пов'язана з використанням різних маркерів для визначення оксидантного статусу, а також динамічним характером ОС [103].

За результатами A. A. Behfar et al., у групі пацієток з ОП рівень супероксиддисмутази був достовірно вищим у порівнянні з особами з нормальною МЩКТ. Підвищення супероксиддисмутази свідчить про напруження антоксидантної системи у процесі формування остеопоротичних змін кісткової тканини, які пов'язані з високою активністю вільних радикалів [104]. Ще одним підтвердженням тісного зв'язку ОС та МЩКТ є дані дослідження Sendur OF et al. (2009), у якому у жінок з ОП виявлено вищу концентрацію малонового альдегіду та нижчу активність глутатіон редуктази у порівнянні зі здоровими пацієтками, а МЩКТ мала достовірний взаємозв'язок з їх рівнями [105].

Одним із патогенетичних зв'язків ОС та ОП є вплив на остеокластогенез [106]. За даними Satish Srinivasan et al. (2010) активні форми кисню, які утворюються в мітохондріях при патологічних станах діють на остеокластогенез, тим самим підвищуючи резорбцію кісткової тканини [107].

Є дані, що активні форми кисню можуть впливати на основні сигнальні шляхи остеокласто- та остеобластогенезу, до яких відносяться система рецептора ядерного фактора κB (RANK), ліганд рецептора ядерного фактора κB (RANKL), остеопротегерин (OPG) Wnt/ β -катенін сигнальний шлях. Система RANK / RANKL / OPG - є важливим регулятором кісткової резорбції [108]. Про це свідчать результати дослідження Carlo Cervellat et/ al., (2016) у якому виявлено достовірний позитивний зв'язок між 8-гідроксигуаніном, маркером ОС та співвідношенням RANKL/ OPG у групі пацієток з остеопенією, на відміну від групи пацієток з нормальною МЩКТ та ОП [109]. Як відомо, у кістковій тканині RANKL експресується остеобластами і сприяє остеокластопосередкованій мінеральній резорбції, OPG є інгібітором остеокластогенезу, а підвищення співвідношення RANKL/ OPG свідчить про підвищення резорбції кісткової тканини. Ці дані свідчать, що ОС бере участь у порушенні кісткового гомеостазу та є важливим патогенетичним чинником у розвитку ОП [110].

На противагу вищенаведених даних у ряді наукових праць не було знайдено зв'язку між кістковим обміном, МЩКТ та маркерами ОС. Так, у дослідженні Demir M (2014), у яке було включено 40 пацієнтів з ОП та 40 – без нього, та вивчався взаємозв'язок дезоксипіридиноліну сечі (ДПД) із загальним оксидантним статусом. У результаті дослідження, пацієнти з ОП мали достовірно вищий рівень ДПД, проте загальний оксидантний статус не відрізнявся у двох групах. Також, не було виявлено асоціацій між рівнем ОС та ДПД [111].

У дослідженні Qian Wu et al. (2015) не виявлено достовірного взаємозв'язку між малоновим альдегідом та МЩКТ, кістковим ізоферментом лужної фосфатази у жінок з постменопаузальним ОП [112].

Таким чином, вище наведені факти свідчать про актуальність подальших досліджень взаємозв'язку ОС із МЩКТ, кістковим обміном у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

1.3. Промислові поллютанти, як фактор ризику формування остеопорозу та цукрового діабету 2 типу

Існування людини в умовах техногенної цивілізації приводить до розвитку патологічних змін в органах та системах [113]. Негативний вплив факторів навколишнього середовища (забруднення повітря викидами транспорту та промислових підприємств, ксенобіотики, ультрафіолетове випромінювання та ін.) супроводжується підвищенням утворення вільних радикалів [114]. Слід пам'ятати, що фактори довкілля впливають на формування популяційного здоров'я населення, тому проблема несприятливого впливу антропогенного навантаження є актуальною та активно досліджується [115, 116]. За даними науковців, розвиток хронічних захворювань у 70-90 % випадків обумовлений чинниками навколишнього середовища. Тому вивчення параметрів, які впливають на формування патології повинно бути комплексним та включати особливості регіону

проживання пацієнта [117]. Негативний вплив антропогенного навантаження розпочинається ще із внутрішньоутробного періоду [118]. За даними Saenen ND. et al. (2016) виявлено підвищення рівня нітротирозину у плаценті жінок, які піддавалися дії шкідливих факторів [119].

Відомо, що екологічний стан України характеризується як несприятливий, а більшу територію охоплюють екологічно забруднені регіони [120]. Екобіологічне становище довкілля істотно впливає на здоров'я, тривалість та якість життя [121]. Внаслідок забруднення атмосферного повітря, ґрунтових вод, дії електромагнітних хвиль, високого рівня шуму та високої щільності населення у мешканців промислових регіонів формується екологічний стрес, прояви якого істотно посилюються в умовах суттєвого перевищення гранично допустимої концентрації загрозливих для здоров'я людини промислових поллютантів [122].

Місто Запоріжжя є одним із найбільш забруднених міст України. За обсягами викидів у атмосферне повітря шкідливих речовин та діоксиду вуглецю посідає 4 місце в країні та перше – по перевищенню гранично допустимих концентрацій пилу, сірководню, оксиду азоту, фенолу та його похідних [123, 124].

Контакт людини із небезпечними речовинами може відбуватися різними шляхами. Найпростішим є пряма інгаляція небезпечних речовин, які знаходяться у повітрі, через дихальні шляхи. Також промислові поллютанти накопичуються у ґрунті та воді, тому споживання вирощеної у таких умовах їжі є одним із шляхів потрапляння шкідливих речовин до організму людини. Менше значним є потрапляння загрозливих речовин через шкіру за рахунок контакту із забрудненим ґрунтом, пилом або водою [125].

З літературних джерел відомо, що спричинений несприятливими екологічними умовами ОС є одним із ключових моментів патогенезу цілої низки захворювань, в тому числі і ЦД та ОП [105, 114].

Шкідливі речовини можуть впливати на кісткову тканину як, прямо, так і опосередковано. Так, зокрема, кадмій пригнічує процес утворення

гормонально активної форми вітаміну D₃ (кальцитріолу) у проксимальних ниркових каналцях, у зв'язку з чим зменшується рівень абсорбції кальцію з травного тракту [126]. Свинець депонується у кістковій тканині, заміщуючи кальцій і, тим самим, призводить до зниження ЩКТ [127].

Опосередкований вплив відбувається за рахунок розвитку ОС. У результаті екологічного забруднення в організмі у великій кількості нагромаджуються активні форми кисню, що стимулює процеси перекисного окислення білків та ліпідів, сприяє зниженню активності системи антиоксидантного захисту, зокрема супероксиддисмутази та каталази [128].

Варто зазначити, що ендогенне утворення активних форм кисню відбувається у ході нормальних фізіологічних процесів, а фактори, такі як промислові поллютанти, ультрафіолетове випромінювання, забруднення повітря, сприяють їх надмірному синтезу та накопиченню [129]. Вважається, що на організм людини, яка проживає у промисловому регіоні, може чинити вплив декілька сотень тисяч хімічних речовин, які хоч і присутні у незначній кількості, але їх комбінований вплив може призводити до підсилення токсичних ефектів [130].

У дослідженні Фаламєєвої О.В. та ін. вивчався вплив дибутилдитфосфорнокислого натрію (використовується у металургії) на кісткову тканину 2-х місячних щурів-самців ліній OXYS та Wistar протягом 4-х місяців. У результаті виявлено, що при тривалому впливі речовин техногенного характеру та при наявності генетичної схильності до виникнення ОП речовини техногенного характеру мають негативний вплив на кісткову тканину, який обумовлений зниженням кісткоутворення та підвищенням кісткової резорбції. У групі щурів без генетичної схильності виявлено достовірне зниження темпів приросту МЩКТ у порівнянні з контрольною групою [131].

За даними І.Г. Жданова-Заплесвічко (2017 р.), у дітей, які піддаються експозиції викидів алюмінію, виявлено порушення балансу оксидантних та прооксидантних процесів, а саме підвищення 8-гідрокси-2-деоксигуанозину та

зниження загальної антиоксидантної активності плазми крові. Збільшення супероксиддисмутази свідчить про напруження антиоксидантної системи у процесі формування порушення МЩКТ, які пов'язані з високою активністю вільних радикалів. Також зареєстровано зниження маркера кісткоутворення – ОК та підвищення маркера кісткової резорбції – тартрат-резистентної кислоти фосфатази та рівня іонізованого кальцію у крові [132].

З літератури відомо, що підвищене утворення оксиду азоту може негативно впливати на кісткову тканину. За даними експериментального дослідження Сорокіна Б.В., Костенко В.А. (2013) виявлено, що розвиток ОП на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію супроводжується високим кістковим обміном, при якому підвищена резорбція не компенсується процесом утворення кістки, що призводить до зниження МЩКТ [133].

У літературі є поодинокі дані, що жителі міст мають вищу розповсюдженість ОП та остеопенії у порівнянні з сільськими жителями. Так, за даними В.В. Поворознюка, В.М. Вайда, Н.І. Дзерович (2010 р.), зареєстрована достовірно вища розповсюдженість переломів у жителів міст у порівнянні із жителями сільської місцевості [134].

ЦД 2 типу є багатofакторним захворюванням, у розвитку якого безпосередній вплив мають фактори зовнішнього середовища, що підтверджується відмінністю поширеності ЦД в залежності в різних регіонах. Проте механізми його впливу на формування захворювання та ускладнень вивчені недостатньо, а такі дослідження поодинокі [135-136].

За даними Алексеевої Л.Л., Лазаренко В.І. (2010), які проводили оцінку розповсюдженості ЦД та діабетичної ретинопатії у Якутії, виявлено що поширеність даних патологій широко варіює в залежності від регіону проживання та перевищує аналогічні параметри у порівнянні з іншими країнами [135]. А згідно дослідження Фархутдінова І.М. (2016), зареєстровано, що екологічні фактори суттєво впливають на поширеність ЦД, що свідчить про необхідність подальших досліджень [136].

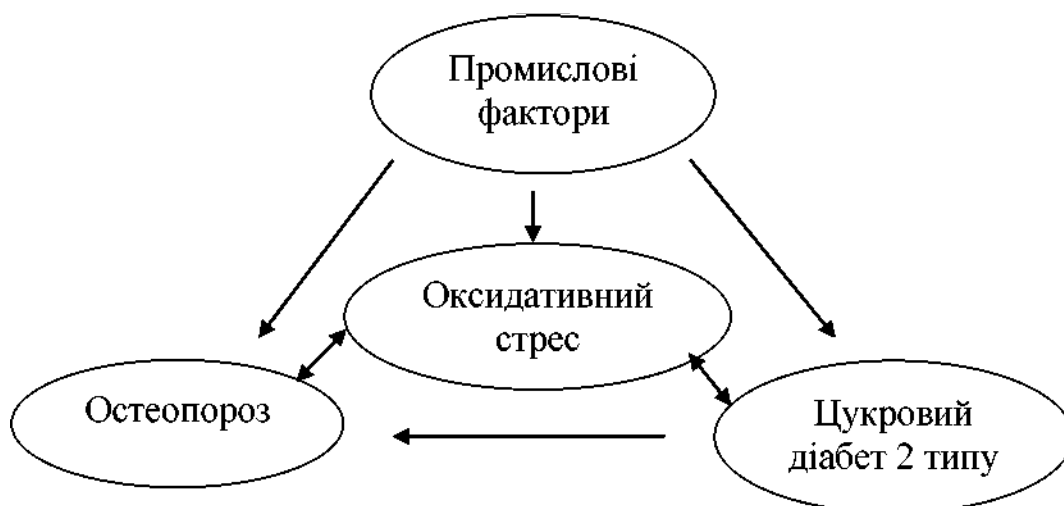


Рисунок 1.2 – Взаємозв’язок промислових поллютантів, оксидативного стресу, цукрового діабету 2 типу та остеопорозу

Таким чином, узагальнюючи дані літератури на цьому етапі, можна зазначити, що антропогенне навантаження впливає на розвиток ОП та ЦД 2 типу, як прямо, так і опосередковано за рахунок розвитку ОС (рис 1.2). У той же час, дані захворювання також сприяють утворенню та накопиченню вільних радикалів, що формує так зване патологічне коло.

1.4. Підходи до корекції оксидативного стресу у хворих з цукровим діабетом 2 типу та остеопорозом

Лікування ЦД 2 типу та ОП проводиться згідно до європейських та українських протоколів, є комплексним та направлене на попередження розвитку ускладнень [137].

Оскільки провідна роль у взаємозв’язку ЦД 2 типу та ОП відводиться ОС, можемо припустити, що своєчасна його корекція здатна покращити кістковий метаболізм та МЩКТ у даної категорії пацієнтів.

У літературі є поодинокі дослідження, щодо впливу антиоксидантної терапії на МЩКТ та кістковий обмін. Є дані щодо позитивного впливу на

показники ОС та кісткову тканину вітамінізованої оливкової олії D3, K1 та B6, яка використовувалась у якості антиоксиданту. При прийомі протягом 1 року даної речовини достовірно знижувались маркери ОС, підвищувалися показники антиоксидантного захисту та покращувалася МЩКТ за показником Т-індексу [138].

Ще одним підтвердженням позитивного впливу антиоксидантів на ОС та кісткову тканину є дослідження Sandukji A. et.al (2011), у результаті якого введення антиоксидантних вітамінів А, Е, С та селену пришвидшувало зростання кісток після тривалої фіксації за рахунок підвищення рівня супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, лужної фосфатази та остеокальцину [139].

За даними експериментальних досліджень, виявлено позитивний вплив антиоксидантного препарату «артишока» на кістковий метаболізм при нітритній, кадмієвій та поєднаній кадмієво-нітритній інтоксикаціях [140].

Також є дані щодо ефективності антиоксидантних препаратів у лікуванні ускладнень ЦД 2 типу. Згідно результатів Горшкова І.П. (2011) застосування мексидолу у хворих на ЦД 2 типу сприяло зменшенню проявів полінейропатії та компенсації вуглеводного обміну [141].

Кочергіна І.І. (2010) дослідила вплив терапії таурину на корекцію вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу. Його застосування призводило до вірогідного зниження глюкози крові натще, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА [142].

Додавання до базової терапії ЦД 2 типу альфа ліпоєвої кислоти сприяло зменшенню вираженості клінічних проявів полінейропатії, зниженню рівня параметрів вуглеводного обміну у порівнянні з аналогічними параметрами контрольної групи [143].

Вищенаведені дані підтверджують важливість призначення антиоксидантних препаратів для корекції ОС та порушень кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП і обумовлюють пошук ефективних лікарських засобів.

Одним із таких препаратів може бути вітчизняний препарат тіотриазолін, який активно застосовується у терапії багатьох захворювань [144-148]. Його ефект обумовлений антиоксидантними, мембраностабілізуючими, протиішемічними та імуномодулюючими властивостями. Тіотриазолін підсилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окислення у циклі Кребса [149]. Антиоксидантний ефект реалізується за рахунок підвищення рівня каталази, зниження гіперпродукції супероксидрадикалу, пероксинітриту, що попереджує окисну модифікацію білкових структур рецепторів, іонних каналів [150, 151].

Застосування тіотриазоліну у комплексній терапії стабільної стенокардії супроводжувалося зниженням кількості приступів стенокардії, підвищенням толерантності до фізичного навантаження [152].

Включення тіотриазоліну до терапії гострого коронарного синдрому сприяло підвищенню толерантності до фізичного навантаження, зниженню проявів серцевої недостатності та характеризувалося доброю переносимістю [153].

Окрім, позитивного впливу на серцево-судинні захворювання тіотриазолін зарекомендував себе як гепатопротектор. При захворюваннях печінки він сприяє швидкій елімінації з крові та тканин продуктів вільно-радикального окислення. У результаті знижується активність печінкових трансаміназ у сироватці крові [148].

Також є дані щодо ефективності тіотриазоліну у педіатрії. У дослідженні Н. І. Питик, І. І. Лискевич (2013) виявлено, що у дітей хворих на нейропатію лицевого нерву, які отримували тіотриазолін, відмічалось зниження рівня оксиду азоту, лактату та збільшення пірувату, особливо виражене у дітей. Його антиоксидантний вплив реалізується головним чином за рахунок зменшення концентрації активних форм кисню, таких як супероксид-радикал, пероксинітрит, активізації лактатдегідрогеназної реакції, внаслідок якої лактат трансформується в необхідний для гліколізу піруват, а рівень лактату, що викликає явища набряку і ацидозу, знижується [154].

Вищезазначені ефекти вказують на перспективність більш широкого використання тіотриазоліну у клінічних умовах. Оскільки ЦД 2 типу впливає на кістковий метаболізм за рахунок розвитку ОС та накопичення кінцевих продуктів глікозування [155], доцільним є призначення препаратів з антиоксидантними властивостями. У літературі ми не знайшли дані щодо ефективності використання тіотриазоліну в лікувальній практиці у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ОП, його впливу на показники ОС та кістковий метаболізм.

Наведені позитивні ефекти тіотриазоліну свідчать про те, що призначення його даній категорії хворих може бути патогенетично обґрунтоване.

Таким чином, наукові дані щодо коморбідного перебігу ЦД 2 типу та ОП, у осіб, які постійно піддаються впливу промислових факторів, є обмеженими. Зокрема, потребує вивчення стан ОС, його взаємозв'язок з МЦКТ, кістковим ремоделюванням, вуглеводним обміном. Уточнення цих питань має суттєве значення для розробки оптимальних схем лікування даної категорії хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Робота виконана на клінічній базі кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету: навчально-науковому медичному центрі «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету, а також у територіальному медичному об'єднанні Михайлівського району, Запорізької області, відповідно договору про наукову співпрацю.

Робота була виконана у два етапи.

Перший етап передбачав вивчення поширеності ОП та остеопенії у осіб, які проживали в умовах промислового регіону. Для цього було обстежено 954 особи віком від 20 до 65 років, які проходили профілактичний огляд у поліклініці навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та проживали у місті Запоріжжя. У дослідження включено 328 жінок (віком – 43,0 (37,5; 49,0) років) та 626 чоловіків (віком – 42,0 (34,0; 49,0) років). Тривалість проживання у м. Запоріжжя для осіб жіночої статі склала 39,0 (31,0; 45,0) років, чоловічої статі – 37,0 (30,0; 44,0) років.

Другий етап дослідження включав вивчення особливостей оксидативного стресу, МЩКТ, стану кісткового метаболізму у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали в умовах антропогенного впливу.

Для виконання цього етапу, у дослідження залучено 122 особи від 50 до 70 років (вік – 59,0 (55,0; 64,0) років): 1 група – 50 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали в умовах антропогенного навантаження, м. Запоріжжя (вік – 61 (56; 65) років), серед них 20 чоловіків та 30 жінок;

2 група – 24 хворих на ЦД 2 типу, які мешкали в екологічно забрудненому регіоні, м. Запоріжжя (вік – 58,6 (54,0; 62,0) років), серед них 12 чоловіків та 12 жінок;

3 група – 24 хворих на ОП, які проживали в умовах промислового регіону, а саме у м. Запоріжжя (вік – 59,0 (53,0; 63,0) років), серед них 12 чоловіків та 12 жінок.

Група порівняння – 24 пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які народилися й мешкали у селищі міського типу Михайлівка, Запорізької області (екологічний регіон) (вік – 62 (57; 64) років, серед них 10 чоловіків та 14 жінок.

Згідно результатів Державної служби статистики України, м. Запоріжжя за обсягами викидів забруднюючих речовин в атмосферне повітря від стаціонарних джерел забруднення посідає провідне місце в Україні [25].

За даними Головного управління статистики в Запорізькій області, смт Михайлівка належить до регіону з відносно сприятливою екологічною ситуацією [25]. Наприклад, у 2014 році на одного мешканця Михайлівського району припадало 52 кг шкідливих викидів на рік, в той час як на жителя м. Запоріжжя – 163 кг на рік [25]. При цьому вміст основних специфічних забруднювачів, згідно даних офіційної статистики, у атмосферному повітрі Михайлівського району істотно нижчий, ніж у м. Запоріжжі [25].

Критерії включення у дослідження: підтверджений діагноз ЦД 2 типу середнього ступеню тяжкості, верифікований діагноз ОП, вік від 50 до 70 років, підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- цукровий діабет 1 типу;
- вторинно інсулінозалежний цукровий діабет;
- цукровий діабет 2 типу тяжкого ступеню;
- прийом глюкокортикостероїдів більше, ніж 3 місяці;
- хронічна хвороба нирок;

- гіпертиреоз та гіпотиреоз;
- передчасна (до 45 років) або штучна менопауза;
- хронічна серцева недостатність;
- онкологічні захворювання та туберкульоз;
- системні захворювання.

Діагноз ЦД 2 типу ґрунтувався на комплексному аналізі скарг, даних об'єктивного обстеження, результатах лабораторних та інструментальних досліджень згідно до наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 [156]. Верифікація ОП проводилась відповідно до наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006 та рекомендацій Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (2015 р.) [157, 158]. Усі хворі на ЦД 2 типу були проконсультовані ендокринологом, офтальмологом, невропатологом.

Дизайн роботи узгоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету (протокол № 4 від 23 червня 2017 р.), із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

Другий етап дослідження було заплановане як 12-тижневе, моноцентрове, подвійне відкрите, з елементами рандомізації, що проводиться у паралельних групах. Дизайн дослідження представлений на рис. 2.1.

Первинне обстеження хворих проводили на 1-3 добу лікування. Всім пацієнтам проводили: збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, антропометричні вимірювання, ультразвукову денситометрію, загальноклінічні лабораторні методи дослідження, здійснювали забір крові та сечі для проведення імуноферментного аналізу. Оцінка ефективності лікування у хворих 1 та 2 підгруп проводилась через 12 тижнів, за допомогою вивчення динаміки результатів ультразвукової денситометрії та імуноферментних методів дослідження.

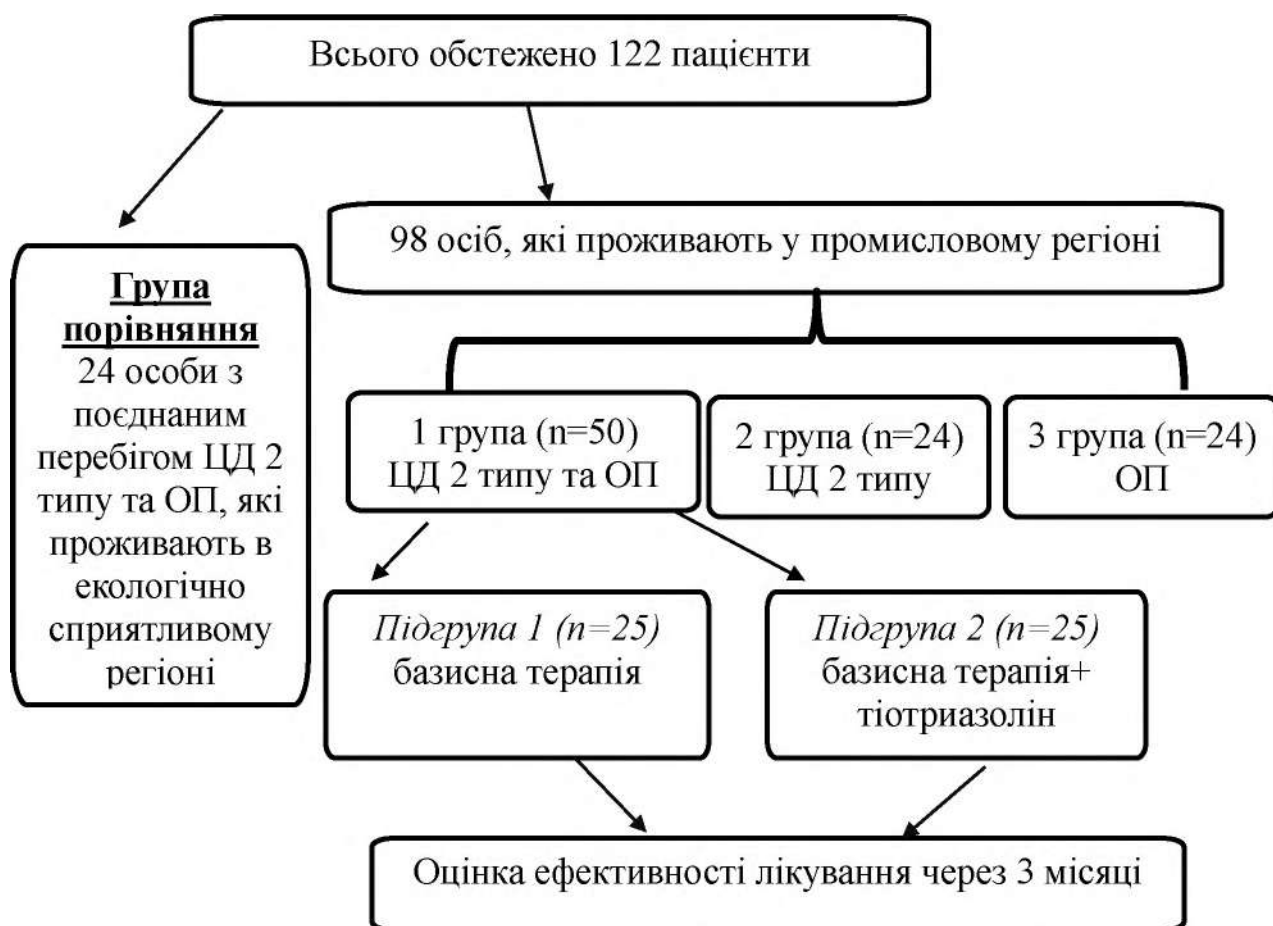


Рисунок 2.1 - Дизайн 2 етапу дослідження

Клінічна характеристика хворих на ЦД 2 типу представлена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Клінічна характеристика хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності супутнього остеопорозу

Показник	1 група ЦД 2 типу та ОП (n=50)	2 група ЦД 2 типу (n=24)	Група порівняння (n=24)
1	3	2	4
Тривалість ЦД 2 типу, роки	6,0 (3,0; 9,0)	5,0 (2,0; 8,0)	5,0 (3,0; 8,0)
Дотримання дієти	26/52	11/46	11/46
Спрага та сухість у роті	32/64	14/58	13/54

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Підвищений апетит	9/18	5/21	6/25
Зниження чутливості у нижніх кінцівках	12/24	6/25	7/29
Прийом цукрознижуючих препаратів:			
Регулярний	43/86	18/75	16/67
Нерегулярний	7/14	6/25	8/33
Регулярний контроль рівня глюкози крові	43/86	20/83	19/79
Регулярний контроль глікованого гемоглобіну	14/28	6/25	4/17
ІМТ, кг/м ²	31,6 (27,8; 35,1)	32,2 (29,1; 34,3)	31,8 (27,6; 35,3)
Примітка. Дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75) або абсолютної кількості випадків їх питомої ваги у % (абс. / %).			

Обстежені нами пацієнти достовірно не відрізнялися за віком, тривалістю ЦД 2 типу, скаргами та ІМТ. Слід зазначити, що більшість пацієнтів у 1, 2 групах та групі порівняння, відповідно 75 %, 72 % та 87 % не контролювали рівень глікованого гемоглобіну та були не обізнані щодо цільових значень даного показника.

У таблиці 2.2 наведено клінічну характеристику обстежених хворих в залежності від наявності основних факторів ризику ОП.

За скаргами та факторами ризику ОП пацієнти 1, 3 груп та групи порівняння вірогідно не відрізнялися. У 2 групі пацієнтів не було виявлено переломів при мінімальній травмі, зниження зросту на 3 см та більше, проте різниця була не достовірною.

Таблиця 2.2 – Клінічна характеристика груп хворих із ЦД 2 типу в залежності від наявності основних факторів ризику розвитку ОП та його симптомів

Показник	1 група ЦД 2 типу та ОП (n=50)	2 група ЦД 2 типу (n=24)	3 група ОП (n=24)	Група порівняння (n=24)
Спадковість по ОП	6/12	1/4	5/21	3/13
Біль у спині	22/44	3/13	13/54	15/62
Переломи при мінімальній травмі	5/10	0/0	2/8	2/8
Зниження зросту на 3 см після 40 років	3/6	0/0	1/4	1/4
Зловживання алкоголем (більше 2-х доз на добу)	8/16	2/8	4/17	3/13
Тютюнопаління	8/16	4/17	6/25	5/21
Щоденна фізична активність менше < 30 хвилин на день	4/8	1/4	1/4	2/8
Непереносимість молочних продуктів	8/16	1/4	3/13	2/8
Примітка. Дані наведені у вигляді абсолютної кількості випадків їх питомої ваги у % (абс. / %).				

У таблиці 2.3 представлена порівняльна характеристика інструментально-лабораторних ознак хворих усіх груп. Пацієнти 1, 2 груп та групи порівняння достовірно відрізнялись за рівнем глюкози та глікованого гемоглобіну у порівнянні з хворими 3 групи, що було обумовлено наявністю ЦД 2 типу. Хворі 1 групи мали вірогідно вищі показники глюкози на

8,0 %, глікованого гемоглобіну на 11,5 % та індексу НОМА на 7,2 % у порівнянні з 2 групою ($p < 0,05$).

Таблиця 2.3 – Клінічно-лабораторна характеристика хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності супутнього ОП

Показник, одиниці вимірювання	1 група ЦД 2 типу та ОП (n=50)	2 група ЦД 2 типу (n=24)	3 група ОП (n=24)	Група порівняння (n=24)
Глюкоза у сироватці крові, ммоль/л	8,9 (7,4;11,0) ^{§#}	8,2 (7,1; 10,2)*	4,8 (4,0; 5,6)	9,2 (7,5; 10,8) [§]
Глікований гемоглобін, %	8,7 (7,9; 10,6) ^{§,#}	7,8 (6,4; 9,0)*	5,5 (5,3; 5,7)	8,4 (7,6; 10,1) ^{*,#}
Примітка 1. * $p < 0,05$; § $p < 0,01$ у порівнянні з пацієнтами 3-ої групи; # $p < 0,05$ у порівнянні з пацієнтами 2 групи. Примітка 2. Дані наведено у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (Me (Q25; Q75)).				

Діабетична ангіопатія у 2 групі хворих була діагностована у 17 (71 %) осіб, у 1 групі у 41 (81 %) пацієнтів, у групі порівняння – у 18 (75 %) хворих ($p > 0,05$). Частота реєстрації діабетичної нейропатії у групах склала відповідно 11 (46 %), 24 (48 %), 12 (50 %) та вірогідно не різнилась ($p > 0,05$). Таким чином, обстежені хворі мали класичні симптоми та прояви ЦД 2 типу середнього ступеню важкості, були ідентичними за факторами ризику ОП, клініко-анамнестичними ознаками, даними об'єктивного обстеження та загальноприйнятими інструментально-лабораторними показниками, але відрізнялися місцем постійного проживання.

Всі хворі на ЦД 2 типу на момент включення у дослідження приймали пероральні цукрознижуючі препарати. Терапія була скоригована, в залежності

від рівня глікованого гемоглобіну. Пацієнтам, у яких діагностований ОП, додатково призначали ризендронат 35 мг на тиждень та препарати кальцію з вітаміном Д (добова доза кальцію 1000 мг, вітаміну Д 800 МО).

Ризендронат був обраний у якості антирезорбтивного препарату, так як він показав свою ефективність у зниженні РП та підвищенні МЩКТ. Його протекторний вплив на розвиток перелому зберігається впродовж 7 років, а прийом препарату добре переноситься [159].

Методом рандомізації хворі з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживали в умовах промислового регіону, розподілені на 2 підгрупи: 1 підгрупа 25 хворих (10 чоловіків та 15 жінок), які отримували стандартну базисну терапію ЦД 2 типу (згідно до наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012) та ОП (згідно до наказу 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. Групи пацієнтів були співставлені за віком, статтю, тривалістю ЦД 2 типу, рівнем глюкози крові та глікованого гемоглобіну (табл.2.4).

Таблиця 2.4 – Клінічна характеристика хворих на ЦД 2 типу та ОП залежно від призначеного лікування

Показник	Підгрупа 1 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП (n=25)	Підгрупа 2 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП + тіотриазолін (n=25)
1	2	3
Вік, роки	60,0 (57,0; 61,0)	62,0 (55,0; 66,0)
Чоловіки	10/40	10/40
Жінки	15/60	15/60
ІМТ кг/м ²	30,5 (28,7; 33,2)	32,9 (27,8; 35,5)

Продовження таблиці 2.4

1	2	3
Тривалість ЦД 2 типу, роки	5,0 (3,0; 8,0)	5,0 (2,0; 9,0)
Глюкоза, ммоль/л	9,0 (7,8-11,0)	8,9 (7,4; 10,6)
HbA1c, %	8,5 (8,0; 11,2)	8,8 (7,5; 10,6)
Примітка 1. Результати наведені у вигляді Me (Q25; Q75). Примітка 2. Дані наведені у вигляді абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).		

За даними літератури відомо, що найбільший антиоксидантний та антитоксичний ефект тіотриазоліну виявлявся при його тривалому застосуванні. Прийом тіотриазоліну протягом 24 тижнів у хворих на ревматоїдний артрит сприяв зниженню частоти та проявів побічних ефектів метотрексату та підвищував функціональну активність, якість життя пацієнтів [160]. Саме тому, у нашому дослідженні ми оцінювали ефективність тіотриазоліну через 12 тижнів його регулярного застосування.

Однорідність груп обстежених пацієнтів дозволила вивчити ефективність антиоксидантної терапії. Контрольну оцінку клінічного стану хворих, забір крові для імуноферментного аналізу, ультразвукову денситометрію проводили через 12 тижнів.

2.2. Методи дослідження

Усім хворим проводили комплексне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження за загальноприйнятими стандартами: накази МОЗ України № 1118 від 21.12.2012, адаптована клінічна настанова «Цукровий діабет 2 типу» та згідно наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006,

рекомендацій Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (2015 р.) та наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006 [156,15,158].

Хворим проводили визначення зросту з точністю до 0,5 см, маси тіла з точністю до 0,1 кг. Ступінь ожиріння визначали на підставі обчислення індексу маси тіла (ІМТ), який розраховували як відношення ваги тіла в кілограмах до квадрату зросту в метрах. Ожиріння діагностували при значенні ІМТ понад 30 кг/м².

Імуноферментний аналіз. Забір крові проводили зранку натще із ліктьової вени у поліетиленові пробірки з активатором згортання та розподільним гелем. Центрифугували протягом 15 хв при 3000 об/хв, відділяли сироватку і розливали в пробірки типу «Епендорф» об'ємом 1,5 мл. Одержані зразки сироватки негайно заморожували та в подальшому зберігали при температурі не менше ніж -60°C в умовах морозильної камери в лабораторії Університетської клініки Запорізького державного медичного університету.

Забір сечі проводили у пластикову пробірку об'ємом 5 мл зранку. Сечу негайно заморожували при температурі -60°C і зберігали до проведення аналізу. Розморожування проводилось безпосередньо перед проведенням дослідження.

Визначення вмісту біомаркерів у сироватці крові та сечі виконувалося на базі 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).

Для досягнення мети та виконання поставлених задач проводилися наступні дослідження: оцінювали маркери ОС у сироватці крові, а саме нітротирозин (набір реактивів фірми Hycult Biotech, Нідерланди) та 8-гідроксигуанін (Enzo Life Sciences, Швейцарія), маркери кісткового метаболізму, а саме дезоксипрідинолін сечі (набір реактивів фірми Quidel Corporation, США) та остеокальцин у сироватці крові (набір реактивів фірми

Immunodiagnostic Systems Limited, Великобританія), показники регуляції кісткового обміну у сироватці крові, а саме кальцитонін та паратгормон (набір реактивів Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Великобританія), параметрів вуглеводного обміну у сироватці крові, а саме глікований гемоглобін, інсулін, С-пептид (набір реактивів фірми Monobind Inc., США).

Оцінка інсулінорезистентності проводилась за допомогою НОМА-індексу (homeostasis model assessment) розрахованою за формулою:

$$\text{НОМА-індекс} = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5. \quad (2.1)$$

Стан кісткової тканини оцінювався за допомогою ультразвукового денситометра Omnisense 7000 компанії BeamMed Ltd (Ізраїль). Даний метод оснований на вимірюванні швидкості проходження ультразвуку вздовж кістки.

Результати вимірювання оцінювали за наступними показниками:

– абсолютний результат вимірюної швидкості ультразвуку, що виражається у метрах за секунду (м/с);

– Т-індекс – кількість стандартних відхилень, на яку величина швидкості ультразвуку обстеженого відрізнялась від подібного значення молодих людей тієї ж статі;

– Z-індекс – кількість стандартних відхилень, на яку величина швидкості ультразвуку пацієнта відрізнялась від аналогічного значення людей того ж віку та статі.

За даними ВООЗ [158] оцінка стану кісткової тканини здійснювалась за таким критеріям:

а. Нормальний стан. Значення Т-критерію є вищим за -1,0 SD.

б. Остеопенія. Значення Т-критерію лежить між -1,0 – (-2,5) SD.

в. Остеопороз. Значення Т-критерію є нижчим за -2,5 SD.

Вимір проводився за загальноприйнятою методикою по трьох кістках: проксимальна фаланга середнього пальця (Ph), дистальний відділ

1/3 променевої кістки (Rad), середня частина великої гомілкової кістки (Tib). Дослідження проводили на не домінуючій кінцівці [161].

Усім пацієнтам розраховували індекс ризику остеопорозу (IPO) – середній коефіцієнт для 2-х кісток. При проведенні ультразвукової денситометрії по трьох кістках можливі наступні комбінації: променева кістка - великогомілкова кістка (Rad-Tib), променева кістка – фаланга (Rad-Ph), великогомілкова кістка-фаланга (Tib-Ph). Результат представлений у вигляді Т-критерію. Оцінка результатів здійснюється за такими ж критеріями ВООЗ, як і при інтерпретації показників ультразвукової денситометрії (наведені вище).

Десятирічний ризик переломів визначали за допомогою онлайн-калькулятора FRAX. Даний інструмент був розроблений у Великій Британії групою експертів ВООЗ. Він дозволяє розрахувати 10-тирічну ймовірність перелому шийки стегнової кістки (FRAX hip) та інших типових переломів (FRAX total), пов'язаних з остеопорозом (хребців, променевої, плечової кісток) у віці від 40 до 90 років. Цінність даного алгоритму в тому, що для розрахунку РП можна не враховувати рентгенологічної денситометрії.

Онлайн-калькулятор є у вільному доступі в Інтернеті 33 мовами для 62 країн із 68 моделями і становить собою опитувальник, що складається з 12 питань [162]. У жовтні 2016 року на даному сайті з'явилась українська модель FRAX, розроблена співробітникам Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу та ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» [163].

Також, для оцінки РП використовували онлайн-калькулятор Q-fracture, який також розраховує ймовірність перелому шийки стегнової кістки (Q-fracture hip) та загальний РП (Q-fracture total). Він відрізняється від FRAX можливістю розрахунку ризику перелому від 1 до 10 років. Цей інструмент включає в себе більш розширений спектр питань стосовно наявності у пацієнта соматичної патології та схильності до падінь. [164].

2.3. Методи статистичного опрацювання результатів дослідження

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили на підставі створеної бази даних за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 13.0» for Windows (StatSoft Inc., №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 перцентиль) при розподілі відмінному від нормального. Якісні параметри представлено у вигляді абсолютної кількості та процентів. 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 χ^2 Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса). При порівнянні залежних груп за якісними ознаками використовували χ^2 Мак-Немара. Для визначення взаємозв'язків між виучуваними кількісними показниками використовували метод кореляційного аналізу, при нормальному розподілі визначали коефіцієнт кореляції Пірсона, при розподілі, що відрізняється від нормального – Спірмена. При вивченні взаємозв'язків між порядковими та кількісними показниками використовували гама-кореляцію. 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, використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic).

РОЗДІЛ 3
МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ,
ПОШИРЕНІСТЬ ОСТЕОПОРОЗУ ТА ОСТЕОПЕНІЇ У ОСІБ, ЯКІ
ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЮТЬ В УМОВАХ ЕКОЛОГІЧНОГО
ЗАБРУДНЕННЯ

Для досягнення поставленої мети першого етапу дослідження, обстежено 954 особи віком від 20 до 65 років, які проходили профілактичний огляд у поліклініці навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та проживали у місті Запоріжжя. У дослідження включено 328 жінок (віком 43,0 (37,5; 49,0) років) та 626 чоловіків (віком 42,0 (34,0; 49,0) років (рис. 3.1). Тривалість проживання у м. Запоріжжя для осіб жіночої статі склала 39,0 (31,0; 45,0) років, чоловічої статі – 37,0 (30,0; 44,0) років.

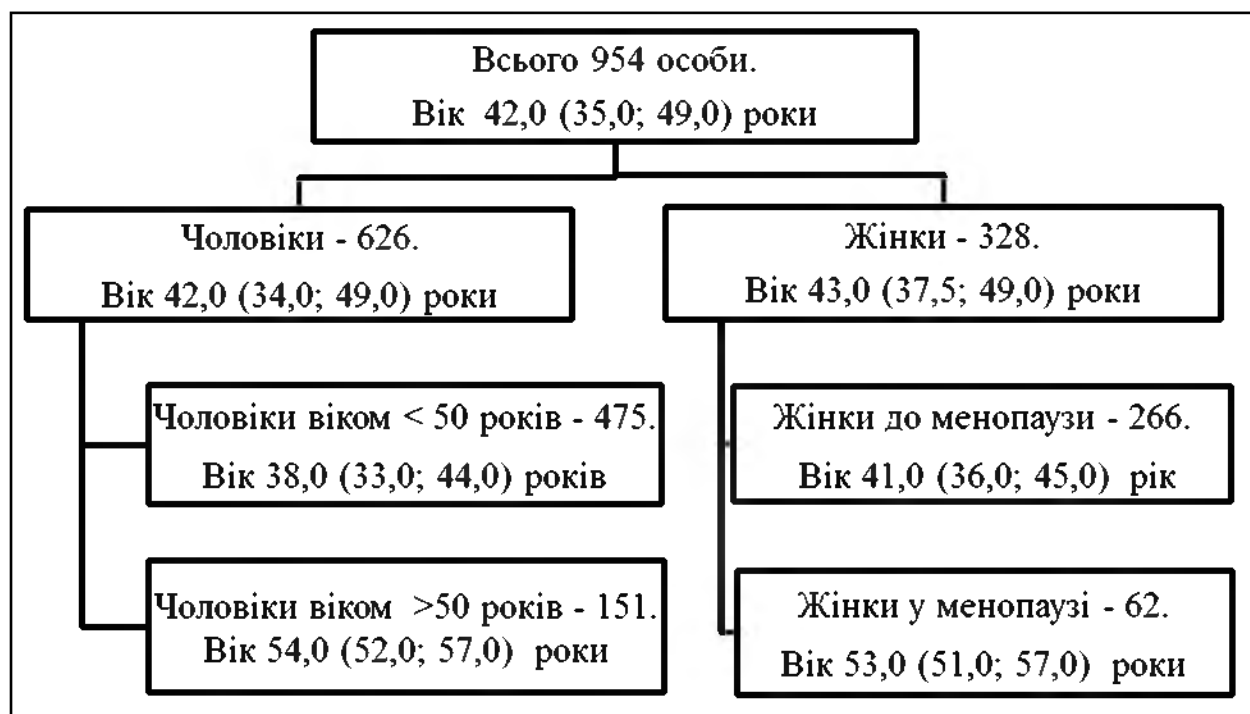


Рисунок 3.1 – Розподіл пацієнтів в залежності від статі та віку

Для оцінки стану МЩКТ чоловіки були розділені в залежності від віку: до 50 років (475 осіб) та старші за 50 років (151 особи). Жінки розподілені до

менопаузи (266 осіб) та у постменопаузальному періоді (62 особи). Вік чоловіків до 50 років та жінок до періоду менопаузи достовірно не відрізнявся та склав 38,0 (33,0; 44,0) років та 41,0 (36,0; 45,0) років відповідно.

У таблиці 3.1 представлено показники ультразвукової денситометрії у чоловіків до 50 років та у жінок до менопаузи. У осіб жіночої статі T та Z-індекси фаланги були вірогідно вищими у порівнянні з чоловіками ($p < 0,05$), за іншими параметрами гендерних відмінностей не виявлено.

Таблиця 3.1 - Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків до 50 років та жінок до менопаузи

Показник, одиниці вимірювання	Чоловіки < 50 років (n=475)	Жінки до менопаузи (n=266)
Променева кістка T-індекс, SD	-0,7 (-1,5; -0,1)	-0,5 (-1,1; 0,1)
Променева кістка Z-індекс, SD	-0,6 (-1,4; 0,0)	-0,3 (-0,9; 0,2)
Гомілка T-індекс, SD	-0,7 (-1,5; -0,1)	-0,8 (-1,7; -0,1)
Гомілка Z-індекс, SD	-0,6 (-1,4; 0,0)	-0,4 (-1,4; 0,2)
Фаланга T-індекс, SD	1,0 (0,4; 1,7)	1,4 (0,5; 2,3) *
Фаланга Z-індекс, SD	1,0 (0,4; 1,7)	1,5 (0,6; 2,5) *

Примітка: * – статистично значуща відмінність ($p < 0,05$).

У подальшому ми порівняли частоту зниження МЦКТ у чоловіків віком до 50 років та жінок до періоду менопаузи. Оцінка МЦКТ у даної категорії осіб здійснювалася за Z-критерієм. При чому, його значення нижче -2,0 SD, хоча б на одній ділянці, відзначалось як низька МЦКТ [158].

За даними ультразвукової денситометрії, частота зниження МЦКТ становила 13 %, та достовірно не відрізнялася в залежності від статі. При порівнянні показників денситометрії в залежності від віку встановлено, що у

чоловіків в інтервалі 20-29 років зниження МЩКТ реєструвалося у 16 %, у віці 30-39 – у 13 %, а у 40-49 – у 14 % ($p>0,05$). У жінок дані показники склали відповідно 19 %, 10 %, 15 % ($p>0,05$).

Вік чоловіків старших за 50 років складав 54,0 (52,0; 57,0) роки, у жінок - 53,0 (51,0; 57,0) роки та достовірно не відрізнялись (див. рис. 3.1.). Вік початку менопаузи у жінок склав 50,0 (47,0; 51,0) років, тривалість постменопаузального періоду 4,0 (2,0; 6,0) роки.

За даними ультразвукової денситометрії у чоловіків старших за 50 років та у жінок у менопаузі виявлено зниження Т-індексу у 64 %, при цьому остеопенію діагностовано у 47 % та ОП у 17 % (рис. 3.2).

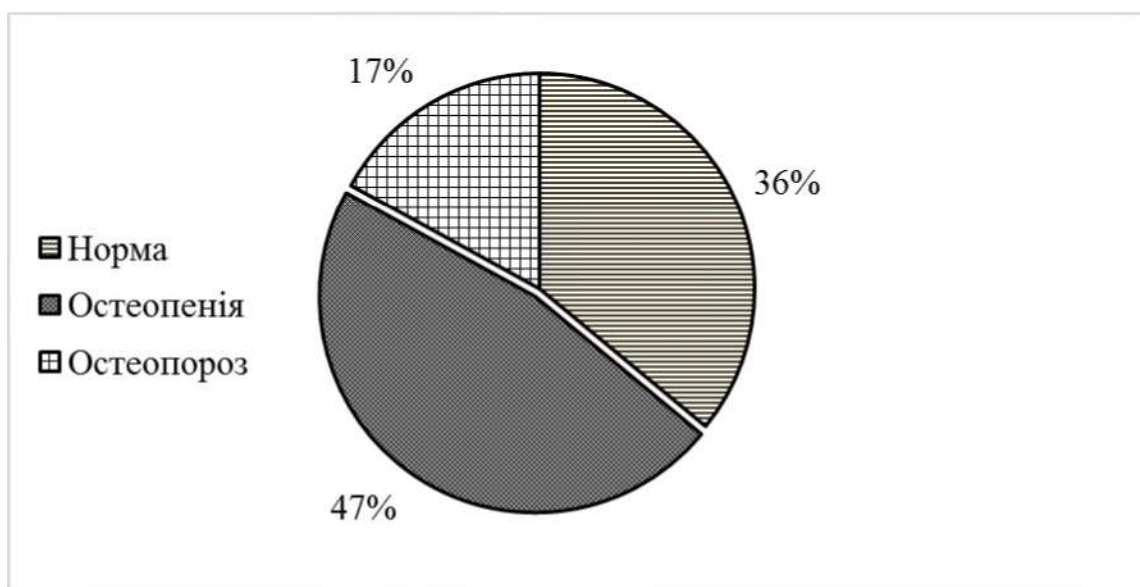


Рисунок 3.2 – Розподіл за показниками мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків старших 50 років та у жінок у менопаузі

Вік у групах з остеопенією, ОП та нормою не відрізнявся (складав відповідно 53,0 (52; 57) роки, 55,0 (53,0; 59,0) та 55,0 (53,0; 60,0) років).

У подальшому ми провели гендерний аналіз показників ультразвукової денситометрії, адже співвідношення чоловіків та жінок у дослідженні може значно впливати на результати. У таблиці 3.2 представлені показники ультразвукової денситометрії в залежності від статті.

Таблиця 3.2 – Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків старших 50 років та у жінок у менопаузі

Показник, одиниці вимірювання	Чоловіки >50 років (n=151)	Жінки у менопаузі (n=62)
Променева кістка T-індекс, SD	-0,4 (-1,0; 0,1)	-1,4 (-2,3; -0,6) *
Променева кістка Z-індекс, SD	-0,2; -0,8; 0,3)	-0,6 (-1,4; -0,1) *
Гомілка T-індекс, SD	-0,9 (-1,7; -0,3)	-1,9 (-2,7; -1,2) *
Гомілка Z-індекс, SD	-0,7 (-1,5; -0,1)	-0,8 (-1,7; -0,4)
Фаланга T-індекс, SD	0,6 (0,0; 1,3)	0,4 (-0,3; 1,1)
Фаланга Z-індекс, SD	0,7 (0,1; 1,5)	1,1 (0,7;1,5)
Примітка: * – статистично значуща відмінність (p<0,05).		

Жінки мали достовірно нижчі показники на променевій та великогомілковій кістках у порівнянні з чоловіками.

При подальшому дослідженні ми проаналізували поширеність ОП та остеопенії у чоловіків старших за 50 років та у жінок у менопаузі (табл. 3.3). 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 ($\chi^2=15,3$; $p<0,001$). Частота остеопенії достовірно не відрізнялася у осіб обох статей ($\chi^2=0,15$; $p>0,05$).

Вік у групах в залежності від наявності зниження МЩКТ не відрізнявся. У чоловіків з нормальною МЩКТ, вік склав 54,0 (52,0; 57,0) роки, з остеопенією – 54,0 (52,0; 57,0) роки та з ОП - 54,0 (52,0; 60,0) роки ($p>0,05$). У жінок вік у групах був відповідно: 51,0 (49,0; 53,0) рік, 55,0 (53,0; 57,0) років, 55,0 (52,0; 59,0) років ($p>0,05$). Логічно припустити, що на тлі антропогенного навантаження одним із патогенетичних чинників зниження МЩКТ є недостатність статевих гормонів [165].

Таблиця 3.3 – Структура стану щільності кісткової тканини у чоловіків старших 50 років та у жінок у менопаузі

Показник	Чоловіки >50 років (n=151)	Жінки у менопаузі (n=62)
Норма	64/43	12/19*
Остеопенія	73/48	27/44
Остеопороз	14/9	23/37#

Примітка 1. * – статистично значуща відмінність ($p < 0,05$); # – $p < 0,001$.
Примітка 2. Дані наведені у вигляді абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).

При аналізі даних денситометрії в залежності від області дослідження виявлено, що зниження МЦКТ у першу чергу реєструється на гомілці та променевій кістці у осіб обох статей (рис. 3.3). Отримані результати можуть бути обумовлені відмінністю у співвідношенні губчастої та компактної речовини у різних ділянках скелету.

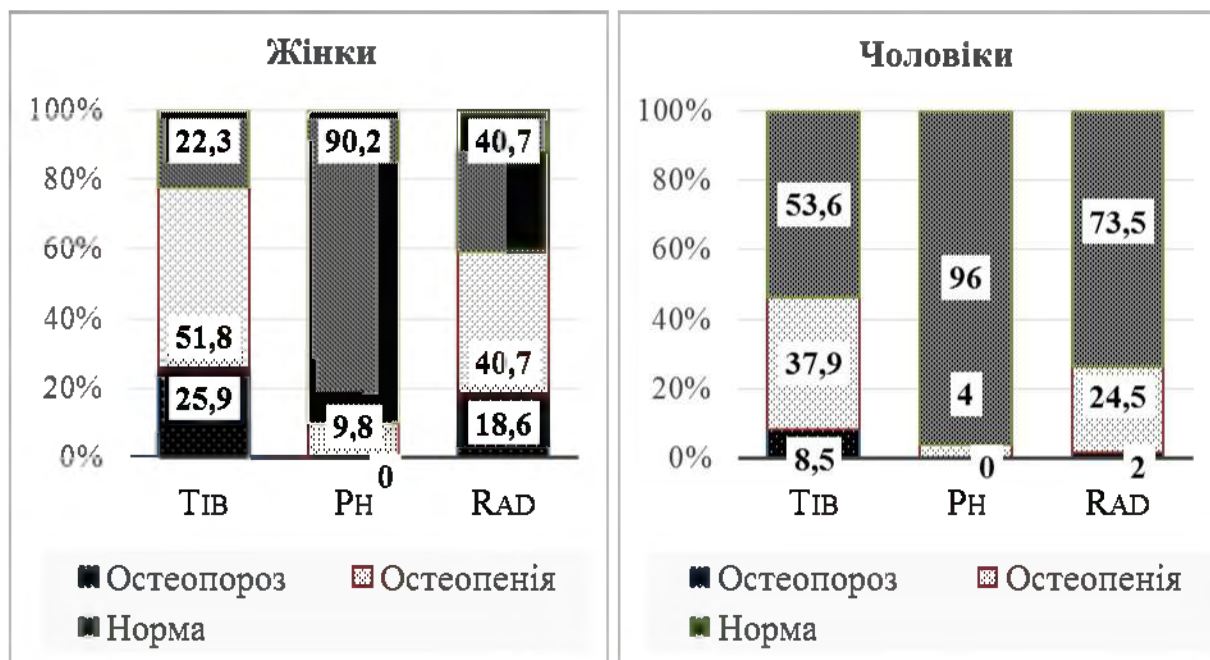


Рисунок 3.3 – Співвідношення показників мінеральної щільності кісткової тканини в залежності від області дослідження у чоловіків старших 50 років та у жінок у менопаузі (n=213)

У подальшому ми оцінили фактори ризику ОП у вищезазначених пацієнтів (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Поширеність факторів ризику остеопорозу у обстежених пацієнтів залежно від статі

Показник	Чоловіки (n=626)	Жінки (n=328)
Спадковість по ОП	45/7	43/13*
Вік понад 40 років	357/57	210/64
Переломи при мінімальній травмі	25/4	29/9*
Зниження зросту на 3 см після 40 років	0/0	13/4*
Низька маса тіла (ІМТ<19 кг/м ²)	0/0	0/0
Рання менопауза, до 45 років	-	16/8
Менопауза	-	62/19
Видалення яєчників до 50 років	-	16/5
Для чоловіків: імпотенція, або зниження статевого потягу	0/0	-
Вживання алкоголю (>2-х доз на добу)	131/21	3/1*
Тютюнопаління	350/56	19/6*
Щоденна фізична активність <30 хв./ день	0/0	0/0
Непереносимість молочних продуктів	75/12	46/14
Перебування на свіжому повітрі <10 хвилин, без додаткового прийому вітаміну Д	0/0	0/0
Примітка 1. *– статистично значуща відмінність (p<0,01).		
Примітка 2. Дані наведені у вигляді абсолютної кількості випадків та їх питомої ваги у % (абс. / %).		

Жінки у порівнянні з чоловіками частіше мали обтяжений сімейний анамнез по ОП ($\chi^2=7,37$; $p<0,01$), переломи при мінімальній травмі ($\chi^2=8,34$; $p<0,05$) та зниження зросту на 3 см та більше після 40 років

($\chi^2=24,2$; $p<0,01$). Натомість у чоловіків вищою була поширеність паління ($\chi^2=117,5$; $p<0,01$) та зловживання алкоголем ($\chi^2=57,3$; $p<0,01$).

При проведенні кореляційного аналізу виявлено достовірний від'ємний зв'язок Т-індексу променевої кістки та фаланги з віком (відповідно $r=-0,22$; $r=-0,24$; $p<0,05$). Обтяжена спадковість по 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 ($r=-0,25$; $r=-0,27$; $p<0,05$). 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, у нашому дослідженні ми виявили високу поширеність остеопорозу та остеопенії як у чоловіків, так і жінок. Враховуючи, що обстежені пацієнти постійно проживали в умовах екологічного забруднення, логічно припустити, що регіон проживання може суттєво впливати на МЦКТ. Серед механізмів, через які може реалізовуватись вплив промислових поліутантів на кісткову тканину, є підвищене утворення вільних радикалів та розвиток хронічного оксидативного стресу. Тому в подальшій роботі ми вивчали стан ОС у осіб, які проживають в умовах промислового регіону.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [166-171].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ З
ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА
ОСТЕОПОРОЗУ, ЯКІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЮТЬ В УМОВАХ
ПРОМИСЛОВОГО РЕГІОНУ

4.1 Порівняльний аналіз показників оксидативного стресу у хворих з поєднаним плинном цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які мешкають в умовах екологічного забруднення та у регіоні з відносно сприятливою екологічною ситуацією

В умовах постійного впливу промислових факторів організм людини зазнає хронічного оксидативного стресу, який, в свою чергу, є одним із чинників патогенезу як ЦД 2 типу, так і ОП [172, 173, 174].

У таблиці 4.1 представлені дані ультразвукової денситометрії у пацієнтів з поєднаним плинном ЦД 2 типу та ОП, в залежності від регіону проживання.

Таблиця 4.1 – Показники ультразвукової денситометрії у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання

Показник, одиниці вимірювання	1 група (ЦД 2 типу+ОП) (n=50)	Група порівняння (n=24)
T-критерій променева кістка, SD	-2,6 (-2,8; -2,5)	-2,5 (-2,7; -2,5)
T-критерій гомілка, SD	-1,2 (-2,6;-0,8)	-1,3 (-2,4; 0,0)
T-критерій фаланга, SD	-0,9 (-1,4; -0,9)	-0,7 (-1,7;-0,05)
IPO Rad-Tib, SD	-2,0 (-2,1; -1,8)	-1,7 (-2,1; -1,2)*
IPO Rad-Ph, SD	-1,9 (-2,1; -1,7)	-1,5 (-2,0; -1,1)*
IPO Tib-Ph, SD	-1,2 (-1,7; -0,9)	-0,9 (-1,8; -0,1)
Примітка: * – статистично значуща відмінність (p<0,05).		

За показником Т-індексу на великогомілковій, променевої кістках та фаланзі групи вірогідно не відрізнялися. Проте, при порівнянні груп за ІРО, який є узагальнюючим показником ультразвукової денситометрії та свідчить про виразність ОП, МЩКТ у групі з промислового регіону була достовірно нижчою. Так, ІРО Rad-Tib у 1 групі був на 15 % нижчий, а ІРО Rad-Ph на 21 % порівняно з аналогічними пацієнтами з екологічно сприятливого регіону ($p < 0,05$).

У табл. 4.2 наведений загальний РП та РП шийки стегнової кістки обчислені за допомогою онлайн-калькуляторів FRAX та Q-fracture у хворих з поєднаним плинном ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання. У результаті, не виявлено статистично значущих відмінностей між даними показниками у означеній пацієнтів відносно наявності антропогенного забруднення.

Таблиця 4.2 – Ризик переломів FRAX та Q-fracture у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання

Показник, одиниці вимірювання	1 група (ЦД 2 типу+ОП) (n=50)	Група порівняння (n=24)
FRAX Ukr total, %	3,0 (1,9; 4,1)	3,4 (2,2; 3,9)
FRAX Ukr Hip, %	0,4 (0,2; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)
Q-fracture total, %	4,0 (2,1; 7,3)	4,5 (2,6; 6,2)
Q-fracture Hip, %	1,3 (0,7; 2,0)	1,6 (0,9; 2,1)

Нітротирозин. Є специфічним маркером окисного ушкодження білків [175]. Його використовують для визначення патологічної активності пероксинітриту, одного із найбільш сильних окисників, який викликає нітротрозування білків, розриви ДНК, мітохондріальну дисфункцію та апоптоз [176, 177]. Визначення нітротирозину було проведено всім учасникам

дослідження. У хворих 1 групи величина концентрації нітротирозину була вищою у 2,5 раза та складала 41,4 (11,7; 56,5) нмоль/мл, а у групі порівняння 16,6 (10,0; 32,8) нмоль/мл, $p < 0,05$ (рис. 4.1).

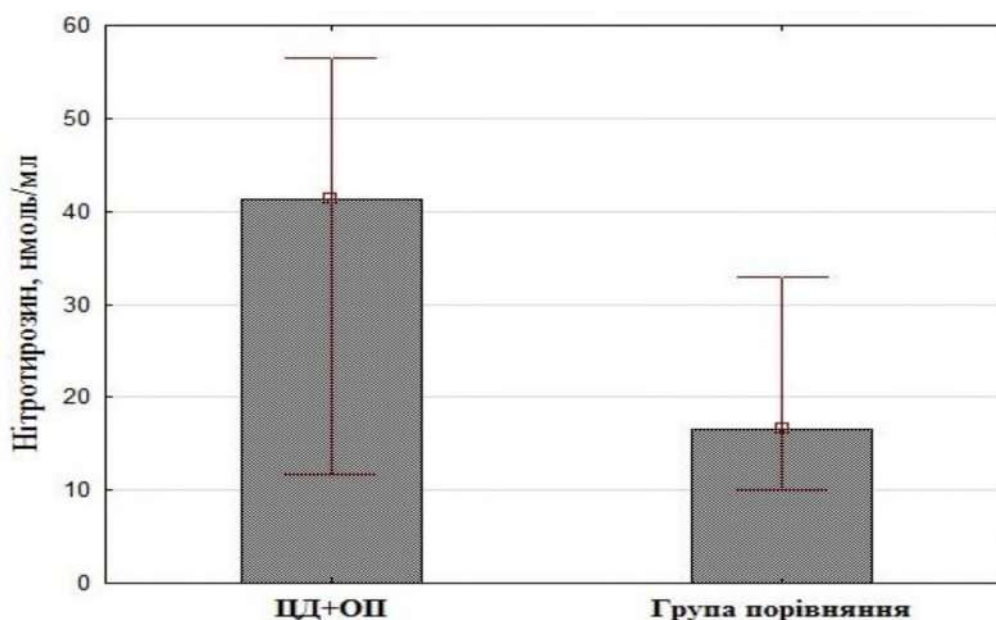


Рисунок 4.1 – Концентрація нітротирозину у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання (медіана та міжквартильний розмах)

Примітка. ЦД+ОП – цукровий діабет 2 типу та остеопороз (1 група, промисловий регіон). Група порівняння – поєднаний перебіг ЦД 2 типу та ОП (екологічно сприятливий регіон).

8-гідроксигуанін досліджували тільки у групах пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. 8-гідроксигуанін є продуктом неферментативного окислення гідроксиксил-радикалом дезоксигуанозину, одного з чотирьох нуклеотидів ДНК та вважається найбільш чутливим маркером ушкодження нуклеїнових кислот [178].

Проаналізовано рівні 8-гідроксигуаніну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання (рис. 4.2). У хворих 1 групи величина концентрації 8-гідроксигуаніну становила 13,0 (9,9; 15,4) нмоль/мл, а у осіб групи порівняння 9,0 (7,3; 11,5) нмоль/мл, що у 1,4 раза нижче ($p < 0,05$).

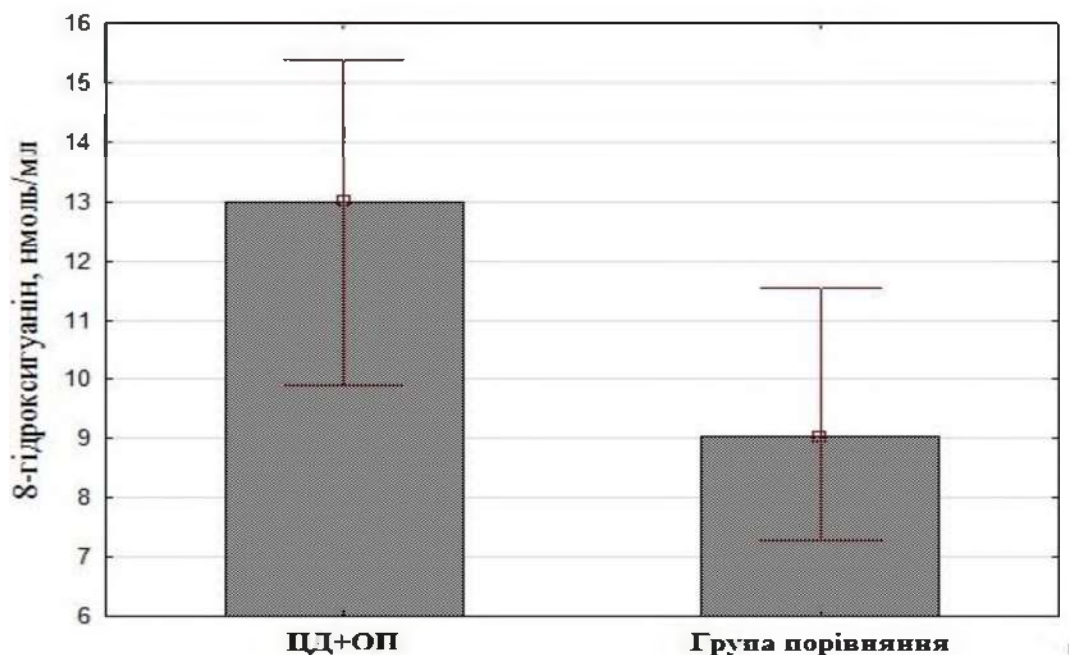


Рисунок 4.2 – Концентрація 8-гiдроксигуанiну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання (медіана та міжквартильний розмах)

Примітка. ЦД+ОП – цукровий діабет 2 типу та остеопороз (1 група, промисловий регіон). Група порівняння – поєднаний перебіг ЦД 2 типу та ОП (екологічно сприятливий регіон).

Визначені кореляційні зв'язки між показниками денситометрії та маркерами ОС у хворих на 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-гiдроксигуанiну мало достовірний 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 ($r=-0,35$; $p<0,05$).

Таким чином, враховуючи, зіставність обстежених груп хворих, що є важливим для виключення чинників, які можуть впливати на показники ОС, у осіб, які проживали в умовах промислового регіону концентрації нітротирозину та 8-гiдроксигуанiну були вірогідно вищими у порівнянні з аналогічними пацієнтами з екологічно сприятливого регіону. Ці дані свідчать про інтенсифікацію ОС та вказують на високу окислювальну

деструкцію білків та ДНК у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно піддаються антропогенному навантаженню.

4.2. Стан оксидативного стресу та його взаємозв'язок з параметрами вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу, остеопороз та з поєднаним перебігом даних захворювань, у осіб, які проживають в умовах промислового регіону

У хворих на ОП концентрація нітротирозину складала 18,9 (12,1; 31,3) нмоль/мл. У пацієнтів із ЦД 2 типу рівень маркера дорівнював 14,4 (12; 18,1) нмоль/мл. При поєднаному перебігу ЦД 2 типу та ОП величина нітротирозину сягала 41,4 (11,7; 56,5) нмоль/мл (рис. 4.3).

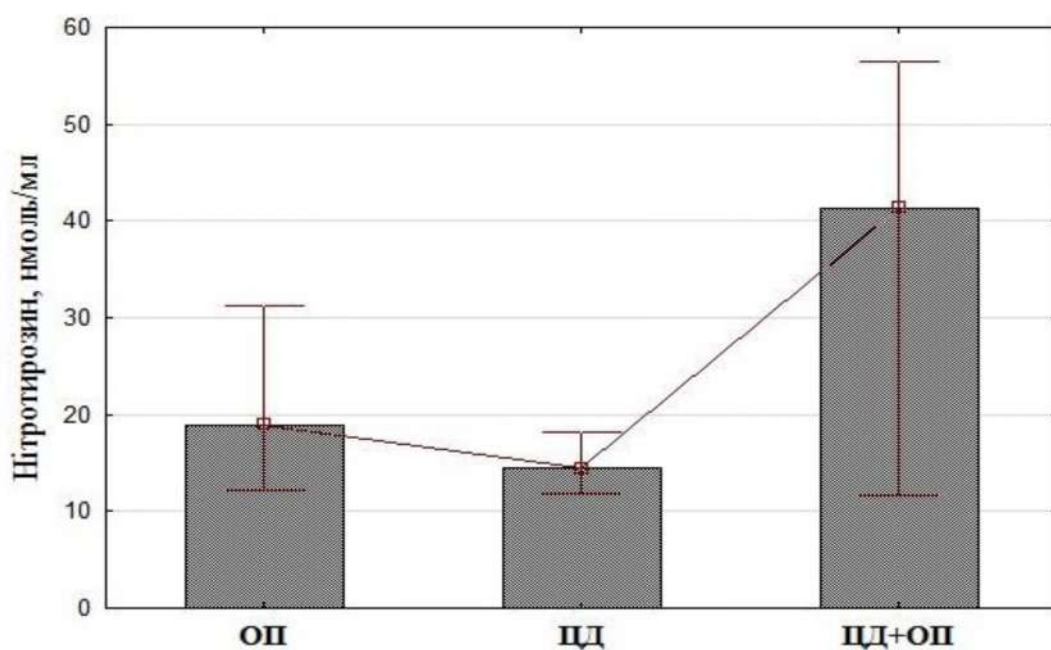


Рисунок 4.3 – Концентрація нітротирозину у хворих на цукровий діабет 2 типу, остеопороз та при поєднаному їх перебігу (медіана та міжквартильний розмах)

Примітка. ОП – остеопороз (3 група); ЦД – цукровий діабет 2 типу (2 група); ЦД+ОП – цукровий діабет 2 типу та остеопороз (1 група).

Як показали результати дослідження, у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживають у промисловому регіону, зареєстровано достовірне підвищення рівня нітротирозину у 2,8 раза ($p < 0,05$), порівняно з другою групою та у 2,1 раза – з третьою ($p < 0,01$). Отримані результати вказують на надмірне утворення пероксинітриду та свідчать про істотну інтенсифікацію хронічного оксидативного стресу.

Логічно припустити, що стан ОС може залежати від тривалості перебігу ЦД 2 типу та рівня глікемії. Тому, у подальшому ми проаналізували концентрацію нітротирозину в залежності від показників вуглеводного обміну.

Для рішення поставленої задачі, пацієнтів з ЦД 2 типу було розподілено, в залежності від перебігу захворювання, на дві групи: концентрація глікованого гемоглобіну $\geq 7,5$ % та $< 7,5$ %. Рівень нітротирозину був вірогідно вищим у 2,7 раза у хворих з незадовільним вуглеводним контролем (рис. 4.4). Його величина у групі з достатнім вуглеводним контролем склала 14,7 (9,7; 44,2) нмоль/мл, а у групі з глікованим гемоглобіном $> 7,5$ % – 40,9 (11,9; 60,5) нмоль/мл ($p < 0,01$).

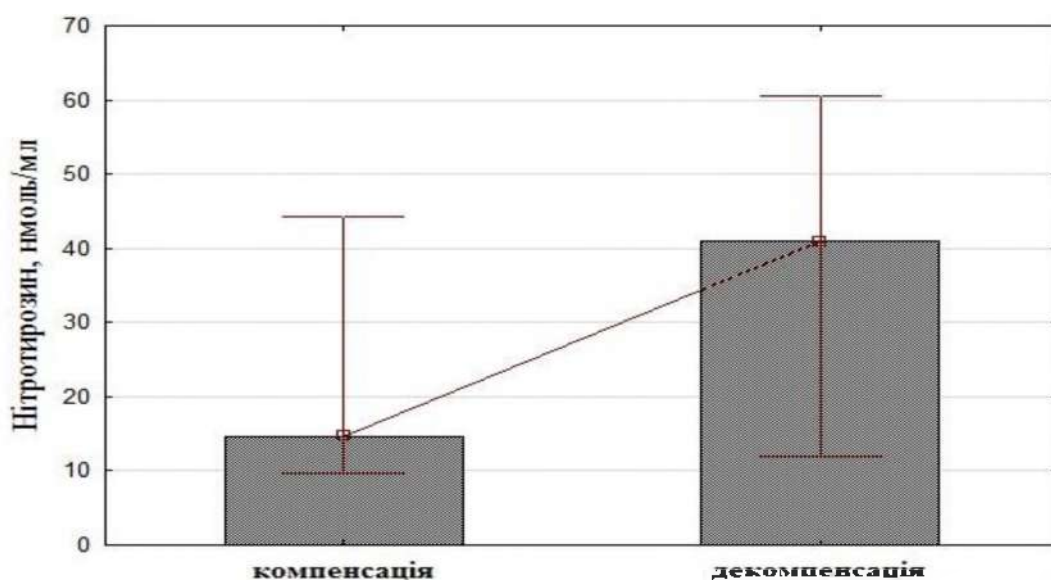


Рисунок 4.4 – Концентрація нітротирозину у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від перебігу захворювання (медіана та міжквартильний розмах)

За даними дослідників, процеси вільно-радикального окислення у хворих на ЦД можуть невинно прогресувати, тому окремо проаналізовано залежність нітротирозину від тривалості ЦД 2 типу. Для хворих з тривалістю захворювання до 5 років концентрація маркера дорівнювала 14,9 (11,0; 42,7) нмоль/мл (рис. 4.5). У пацієнтів із тривалістю ЦД 2 типу від 5 до 10 років рівень сягав 19,1 (12,0; 59,0) нмоль/л. У осіб із тривалістю ЦД 2 типу понад 10 років він склав 34,1 (16,0; 62,0) нмоль/мл, та був у 2,3 раза вищим у порівнянні з групою з тривалістю ЦД 2 типу до 5 років ($p < 0,05$).

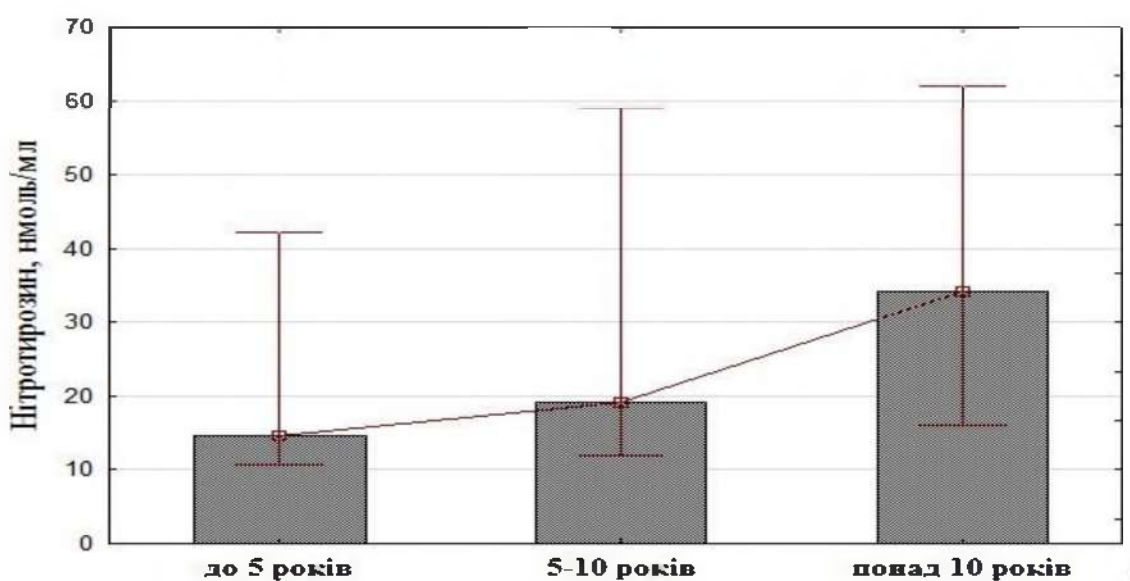


Рисунок 4.5 – Рівень нітротирозину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в залежності від тривалості захворювання (медіана та міжквартильний розмах)

Проаналізовано рівні нітротирозину у всіх хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності діабетичної полінейропатії (рис. 4.6).

У пацієнтів з діагностованою полінейропатією концентрація маркера дорівнювала 44,3 (14,4; 59,7) нмоль/мл. У пацієнтів без полінейропатії величина нітротирозину становила 14,5 (11,0; 39,3) нмоль/мл ($p = 0,01$).

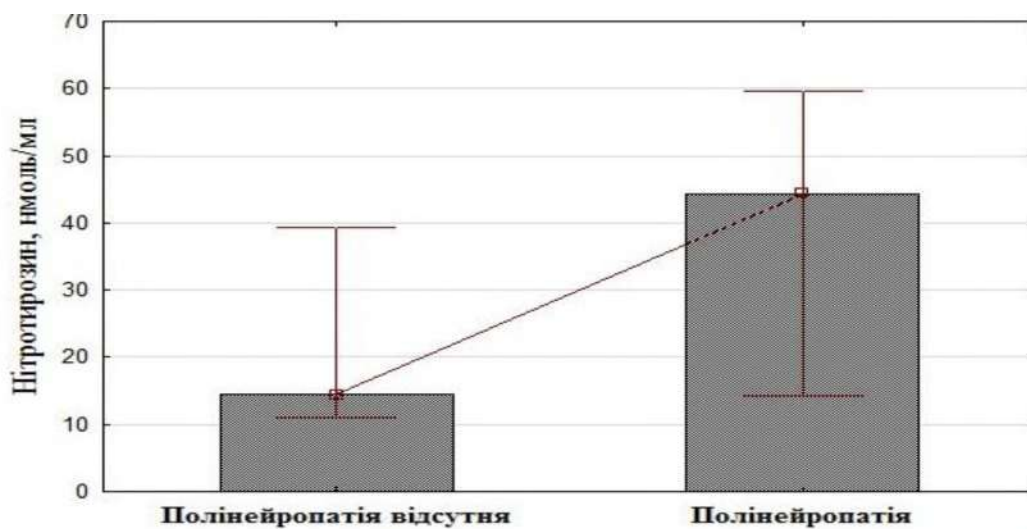


Рисунок 4.6 – Концентрація нітротирозиу у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від наявності діабетичної полінейропатії (медіана та міжквартильний розмах)

Взаємозв'язок нітротирозиу з показниками вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу наведено у табл. 4.3. Концентрація нітротирозиу позитивно корелює 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 ($r=+0,34$; $p<0,05$). Не зафіксовано статистично значущих взаємозв'язків інсуліну та С-пептиду з нітротирозином.

Таблиця 4.3 – Взаємозв'язок концентрації нітротирозиу з параметрами вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Нітротирозин, нмоль/мл	p
Вік, роки	$r=+0,22$	0,03
Тривалість ЦД 2 типу, роки	$r=+0,33$	0,01
Глюкоза, ммоль/л	$r=+0,24$	0,04
Глікований гемоглобін, %	$r=+0,37$	0,01
Інсулін, мкОд/мл	$r=-0,04$	0,73
С-пептид, нг/мл	$r=-0,05$	0,70
Індекс НОМА, ум.од.	$r=+0,34$	0,03

Для оцінки рівня нітротирозину та ступеня ураження кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії, всі пацієнти були розділені на групи в залежності від кількості кісток з Т індексом $\leq -1,0$ SD (остеопенія та ОП). При визначенні нітротирозину у хворих зареєстровано прогресивне підвищення концентрації маркера в залежності від ступеню виразності зниження МЩКТ (рис. 4.7).

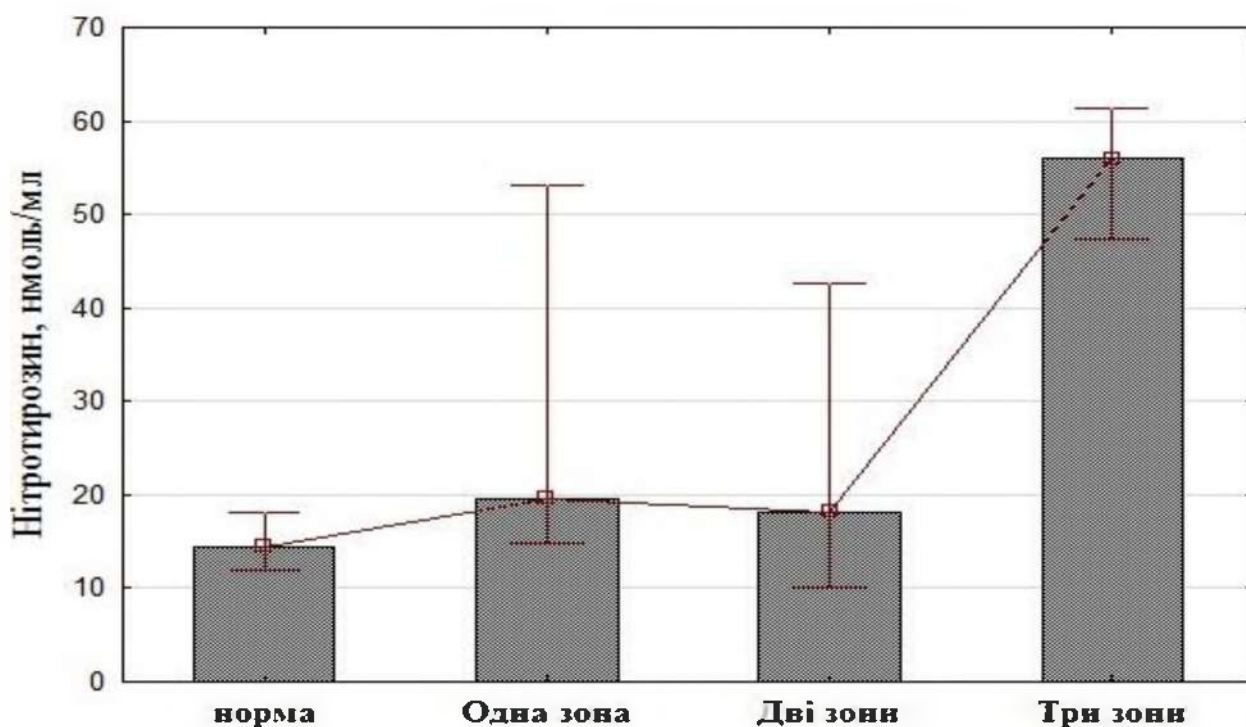


Рисунок 4.7 – Рівень нітротирозину в залежності від поширеності зниження мінеральної щільності кісткової тканини (медіана та міжквартильний розмах)

Примітка. Норма - Т-індекс $> -1,0$ SD МЩКТ у нормі (n=24). Одна зона - зниження Т-індексу за однією кісткою (n =28). Дві зони - зниження Т-індексу за двома кістками (n=31). Три зони - зниження Т-індексу за трьома кістками (n=15).

Так, найнижчий рівень нітротирозину був у пацієнтів з нормальною МЩКТ – 14,4 (12-18) нмоль/мл. У осіб із зниженням МЩКТ на одній кістці його концентрація сягала 19,6 (14,8; 53,1) нмоль/мл. При зниженні МЩКТ за двома кістками концентрація маркера становила 18,2 (10,1; 42,6) нмоль/мл. А при ураженні трьох кісток медіана дорівнювала 55,9 (47,3; 61,3) нмоль/мл.

Таким чином, найбільше підвищення рівня нітротирозину, діагностовано у групі пацієнтів із зниженням Т-індексу (остеопенія, ОП) за 3-ма кістками (фаланга, променева та великогомілкова кістки) у 3,8 раза у порівнянні з групою з нормальною МЩКТ ($p < 0,01$).

Окремо вивчено взаємозв'язок рівня нітротирозину з РП FRAX та Q-fracture у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали у промисловому регіоні. Зареєстрований вірогідний зв'язок нітротирозину з FRAX Ukr Hip ($r = +0,20$; $p < 0,05$), з Q-fracture total ($r = +0,18$; $p < 0,05$) та Q-fracture Hip ($r = +0,26$; $p = 0,01$).

Проаналізовано основні характеристики показників вуглеводного обміну в залежності від концентрації 8-гідроксигуаніну. Для цього пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП (1 група) розподілено на чотири квартилі в залежності від рівня 8-гідроксигуаніну (табл. 4.4).

Хворі із найнижчими концентраціями маркера ($< 9,9$ нмоль/мл) утворили групу першого квартилю, пацієнти із значенням у діапазоні 9,9–13,0 нмоль/мл увійшли до другого квартилю, до третього квартилю були віднесені особи із рівнем від 13,1 до 15,4 нмоль/мл, до четвертого – із значенням понад 15,4 нмоль/мл. Збільшення концентрації 8-гідроксигуаніну асоціювалося із тривалістю ЦД 2 типу та підвищенням інсулінорезистентності ($p < 0,05$).

При вивченні впливу концентрації 8-гідроксигуаніну на МЩКТ виявлено, що зростання даного показника асоціювалося зі зниженням Т-індексу на променевої кістці ($p < 0,05$). Для першого квартилю величина Т-індексу променевої кістки склала -2,6 (-2,7; -2,5). Для другого – -2,2 (-2,6; -1,2), для третього – -2,7 (-3,3; -2,5), для четвертого – -2,7 (-2,8; -2,6) ($p < 0,05$). Не зафіксовано статистично значущих відмінностей за показниками денситометрії (Т-індекс фаланги, гомілки, IPO), РП FRAX, Q-fracture в залежності від концентрації 8-гідроксигуаніну.

Таблиця 4.4 – Параметри вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу та ОП в залежності, які проживають у промисловому регіоні від рівня 8-гідроксигуаніну

Показник, одиниці вимірювання	Перший квартиль (<9,9 нмоль/мл)	Другий квартиль (9,9-13,0 нмоль/мл)	Третій квартиль (13,1-15,4 нмоль/мл)	Четвертий квартиль (>15,4 нмоль/мл)	p
Тривалість ЦД 2 типу, роки	2,5 (2,0; 5,0)	4,0 (2,0; 9,0)	3,5 (1,5; 5,5)	8,0 (7,0; 10,0)	p< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	8,7 (7,3; 11,1)	7,8 (6,5; 9,3)	9,1 (7,4; 11,3)	11,1 (10,2; 12,1)	p>0,05
Глікований гемоглобін, %	7,4 (7,0; 9,3)	6,7 (6,2; 8,3)	8,0 (7,0; 9,0)	8,7 (8,1; 10,8)	p>0,05
Інсулін, мкОд/мл	29,4 (25,1; 31,5)	40,2 (26,9; 43,6)	31,6 (22,1; 38,8)	22,5 (18,6; 28,8)	p>0,05
С-пептид, нг/мл	5,7 (3,0; 8,9)	6,1 (3,2; 9,2)	7,8 (5,6; 9,0)	5,0 (4,4; 5,5)	p>0,05
Індекс НОМА, ум.од.	11,5 (9,3; 12,2)	14,8 (10,7; 16,3)	13,3 (8,7; 19,9)	23,5 (12,1; 35,8)	p< 0,05
Примітка. Значення p за даними тесту Краскела-Уолліса.					

Таким чином, у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП на інтенсивність ОС у значній мірі впливає проживання у екологічно несприятливому регіоні, що підтверджено підвищенням нітротирозину та 8-гідроксигуаніну у порівнянні з пацієнтами з екологічного регіону. У свою чергу, коморбідний перебіг ЦД 2 типу та ОП також призводить до формування синдрому «взаємного обтяження». Логічно припустити, що в умовах хронічного ОС відбувається дезадаптація регуляторних процесів та зниження потужності резервно-адаптаційних відповідей. Для зниження впливу оксидативного стресу у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2 типу та ОП, які постійно мешкають в умовах антропогенного навантаження, може бути доцільно використовувати фармакологічні засоби з антиоксидантними властивостями.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [179-183].

РОЗДІЛ 5

**СТАН КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ
КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА ОСТЕОПОРОЗУ**

5.1. Особливості кісткового метаболізму та мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу у порівнянні з пацієнтами з ізольованим цукровим діабетом 2 типу та остеопорозом

У табл. 5.1. представлені дані ультразвукової денситометрії у групах обстежених хворих. За Т-індексом променевої кістки, гомілки та фаланги пацієнти 1 групи достовірно не відрізнялися від пацієнтів 3 групи. Хворі 2 групи мали достовірно вищі показники за трьома кістками у порівнянні з особами 1 та 3 груп, що було обумовлено критеріями розподілення пацієнтів у групи.

Таблиця 5.1 – Мінеральна щільність кісткової тканини за даними ультразвукової денситометрії у обстежених пацієнтів

Показник, одиниці вимірювання	1 група ЦД 2 типу та ОП (n=50)	2 група ЦД 2 типу (n=24)	3 група ОП (n=24)
Променева кістка Т-індекс, SD	-2,6 (-2,8; -2,5)*	-0,2 (-0,6; 0,4)	-2,2 (-2,5; -2,1) *
Гомілка Т-індекс, SD	-1,2 (-2,6; -0,8)*	0,2 (-0,4; 0,6)	-2,5 (-2,9; -0,7) *
Фаланга Т-індекс, SD	-0,9 (-1,4; -0,8)*	0,3 (-0,3; 0,9)	-0,6 (-1,1; -0,6) *
Примітка. * – статистично значуща відмінність (p<0,001) у порівнянні з пацієнтами 2 групи .			

За даними літератури, одним із ускладнень ЦД 2 типу є підвищений ризик переломів, який не завжди залежить від МЦКТ [184], саме тому у подальшому ми оцінили РП у обстежених пацієнтів за допомогою онлайн-калькуляторів FRAX для української популяції та Q-fracture. У таблиці 5.2 наведені результати розрахунку. У хворих 1 групи мало місце вірогідне підвищення РП FRAX Ukr Hip у 1,3 раза ($p < 0,05$), Q-fracture total у 1,6 раза ($p < 0,01$) та Q-fracture Hip у 2,6 раза ($p < 0,01$) у порівнянні з пацієнтами 3 групи. У хворих 2 групи РП мав тенденцію до зниження у порівнянні з пацієнтами 1 та 3 груп, проте вірогідно не відрізнявся.

Таблиця 5.2 – Ризик переломів FRAX та Q-fracture у групах хворих

Показник, одиниці вимірювання	1 група ЦД 2 типу та ОП (n=50)	2 група ЦД 2 типу (n=24)	3 група ОП (n=24)
FRAX Ukr total, %	3,0 (1,9; 4,1)	2,3 (1,8; 3,4)	2,5 (2,0; 3,3)
FRAX Ukr Hip, %	0,4 (0,2; 0,7)*	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)
Q-fracture total, %	4,0 (2,1; 7,3)#	2,9 (1,9; 4,5)	2,5 (1,6; 4,0)
Q-fracture Hip, %	1,3 (0,7; 2,0)#	0,9 (0,6; 1,6)	0,5 (0,3; 0,8)
Примітка 1. * – статистично значуща відмінність ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтами 1 групи.			
Примітка 2. # – статистично значуща відмінність ($p < 0,01$) у порівнянні з пацієнтами 1 групи.			

Результати кореляційного аналізу показників ультразвукової денситометрії з РП FRAX та Q-fracture у хворих 1 групи наведено у таблиці 5.3. Зареєстровано достовірний негативний взаємозв'язок Т-індексу променевої кістки з FRAX Ukr total ($r = -0,45$; $p < 0,001$), FRAX Ukr Hip ($r = -0,49$; $p < 0,001$), Q-fracture total ($r = -0,56$; $p < 0,001$), Q-fracture Hip ($r = -0,48$; $p < 0,001$) та Т-індексу фаланги з FRAX Ukr total ($r = -0,40$; $p < 0,001$), FRAX Ukr Hip ($r = -0,43$; $p < 0,001$), Q-fracture total ($r = -0,44$; $p < 0,001$), Q-fracture Hip ($r = -0,45$; $p < 0,001$), що свідчить про взаємозв'язок РП, обчисленого за

допомогою онлайн-калькуляторів FRAX Ukr, Q-fracture, та МЩКТ у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. Ці дані демонструють, що при неможливості проведення денситометричного обстеження, таким хворим доцільно оцінювати РП за допомогою онлайн-калькуляторів.

Таблиця 5.3 – Взаємозв'язок показників ультразвукової денситометрії з ризиком переломів FRAX та Q-fracture у хворих 1 групи

Показник, одиниці вимірювання	T-індекс гомілка	T-індекс променева кістка	T-індекс фаланга
FRAX Ukr total, %	r=+0,12	r=-0,45*	r=-0,40*
FRAX Ukr Hip, %	r=+0,12	r=-0,49*	r=-0,43*
Q-fracture total, %	r=+0,15	r=-0,56*	r=-0,44*
Q-fracture Hip, %	r=+0,12	r=-0,48*	r=-0,45*
Примітка. * – статистично значуща відмінність (p<0,001).			

Оцінка кісткової тканини повинна бути комплексною, так як вона є метаболічно активною структурою, в якій безперервно проходять процеси кісткової резорбції та кісткоутворення. Дослідження біохімічних маркерів кісткової тканини дозволяє оцінити швидкість обмінних процесів у кістці [185]. Саме тому, у подальшому ми провели порівняльний аналіз маркерів кісткового метаболізму у обстежених пацієнтів (табл. 5.4).

Виявлено, що у осіб з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали у промисловому регіоні, мало місце статистично вірогідне зниження рівня ОК на 44 %, ДПД на 24 %, ПТГ на 28 % у порівнянні з пацієнтами 3 групи (p<0,05). У порівнянні з особами 2 групи ОК та ДПД були достовірно нижчими у 1 групі пацієнтів на 8,5 % та 17 % відповідно (p<0,05). Вищенаведені результати свідчать про уповільнення у хворих на ЦД 2 типу метаболічних процесів у кістковій тканині, а розвиток ОП у даній категорії пацієнтів може бути обумовлений не підвищенням резорбції, а навпаки, зниженням кісткоутворення.

Таблиця 5.4 – Загальна характеристика кісткового метаболізму у обстежених хворих

Показник, одиниці вимірювання	1 група ЦД 2 типу та ОП (n=50)	2 група ЦД 2 типу (n=24)	3 група ОП (n=24)
Остеокальцин, нг/мл	9,7 (6,0;12,1) &,#	10,6 (8,4; 13,1)	17,4 (12,1; 29,3)
ДППД, нмоль ДППД/моль креатиніну	6,6 (4,6; 8,5) &,#	8,0 (6,1; 9,3)	8,7 (6,8; 11,8)
Кальцитонін, пг/мл	2,0 (2,0; 2,5)	2,3 (2,0; 13,3)	2,0 (2,0; 5,0)
Паратгормон, пг/мл	30,1 (20,2;38,5) *	27,8 (24,4; 32,4)	41,8 (29,4; 51,6)
Примітка 1. * – статистично значуща відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з пацієнтами 1 групи. Примітка 2. & – статистично значуща відмінність ($p<0,01$) у порівнянні з пацієнтами 1 групи. Примітка 3. # – статистично значуща відмінність ($p<0,05$) у порівнянні з пацієнтами 2 групи.			

Для підтвердження цієї гіпотези ми оцінили кісткоутворення та резорбцію кісткової тканини у хворих 1 та 3 груп у залежності від значень ОК та ДППД. У результаті чого було виявлено три основних варіанти кісткового метаболізму: 1-й варіант – кісткоутворення в нормі, резорбція підвищена; 2-й варіант – кісткоутворення знижене, резорбція підвищена; 3-й варіант – кісткоутворення знижене, а резорбція у нормі (рис. 5.1, 5.2).

У хворих 1 групи, перший варіант (кісткоутворення в нормі на фоні підвищеної резорбції) виявлений у 11 % (ДІ 3; 21) обстежених. Другий варіант (кісткоутворення знижене, резорбція підвищена) у 53 % (ДІ 39; 67) осіб. Третій варіант (порушення кісткоутворення на тлі збереження резорбції кісткової тканини) у 36 % (ДІ 23; 56) хворих (рис. 5.1).

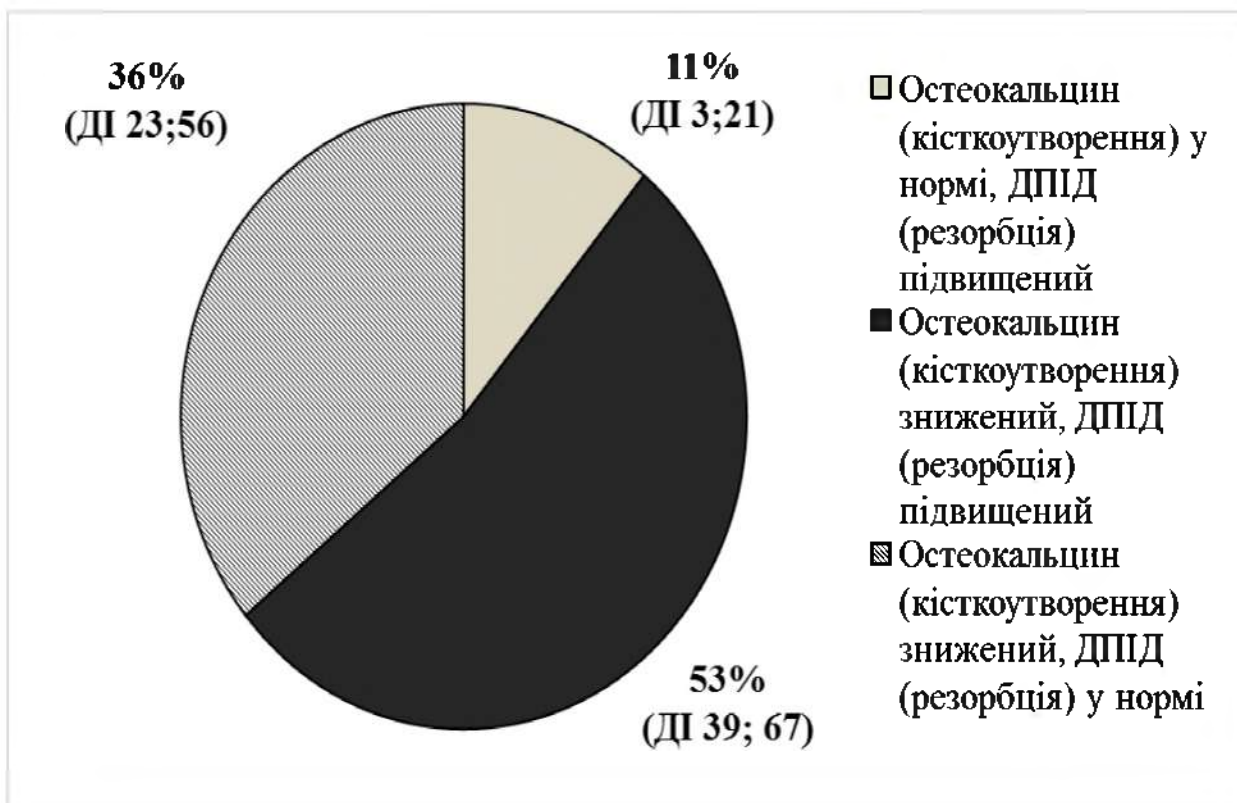


Рисунок – 5.1 Розподіл пацієнтів 1 групи в залежності від стану кісткового метаболізму

У 3 групі перший варіант (кісткоутворення в нормі на фоні підвищеної резорбції) зареєстрований у 56 % (ДІ 39; 72) пацієнтів. Другий варіант (кісткоутворення знижене, резорбція підвищена) – у 32 % (ДІ 17; 49) хворих. Третій варіант (порушення кісткоутворення на тлі збереження резорбції кісткової тканини) – у 12 % (ДІ 3;25) осіб (рис. 5.2).

Таким чином у 89 % пацієнтів 1 групи розвиток ОП характеризувався зниженням кісткоутворення, у той час, як у 56 % пацієнтів 3 групи ОК був у межах норми. Ці дані ще раз підтверджують, що у пацієнтів з ЦД 2 типу розвиток ОП у більшій мірі характеризується зниженням кісткоутворення, а резорбція кісткової тканини виражена у меншій мірі у порівнянні з пацієнтами без діабету.

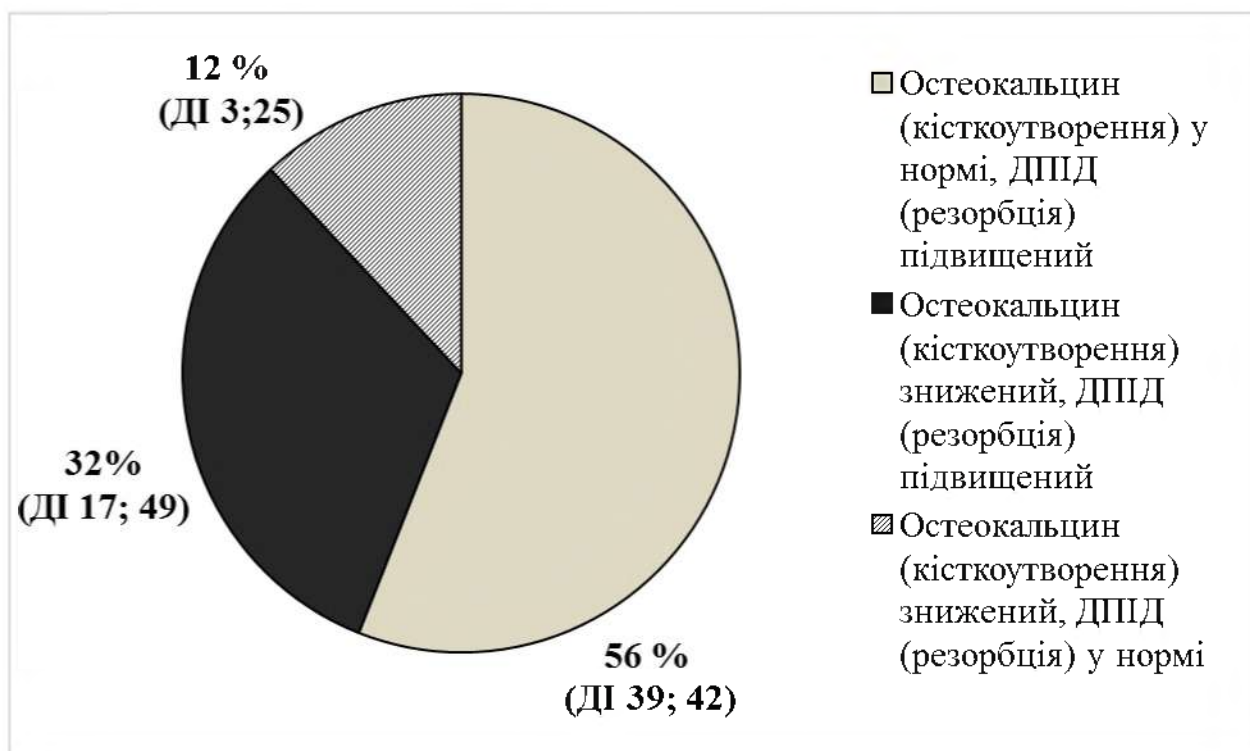


Рисунок – 5.2 Розподіл пацієнтів 3 групи в залежності від стану кісткового метаболізму

З метою вивчення взаємозв'язку маркерів кісткового обміну та показників ультразвукової денситометрії у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживають у екологічно забрудненому регіоні був проведений кореляційний аналіз (табл. 5.5).

Рівень ОК асоціювався з Т-індексом променевої кістки ($r=+0,25$), 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 ($r=+0,51$; $p<0,05$). Виявлений суперечливий характер взаємозв'язків свідчить, що інструментальні методи можуть не завжди коректно відображати стан кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу, що підтверджує важливість дослідження кісткових маркерів у даній категорії хворих.

Таблиця 5.5– Взаємозв'язок показників ультразвукової денситометрії з маркерами кісткового обміну у хворих 1 групи

Показники, одиниці вимірювання	T-індекс гомілка	T-індекс променева кістка	T-індекс фаланга
Остеокальцин, нг/мл	$r=+0,14$	$r=+0,25^*$	$r=+0,18$
ДПД, нмоль ДПД/моль креатиніну	$r=-0,33^*$	$r=-0,31^*$	$r=-0,11$
Паратгормон, пг/мл	$r=-0,29^*$	$r=-0,08$	$r=-0,10$
Кальцитонін, пг/мл	$r=+0,07$	$r=+0,46^*$	$r=+0,46^*$

Примітка. * – статистично значуща відмінність ($p<0,05$).

При проведенні кореляційного аналізу маркерів кісткового обміну та РП у хворих 1 групи, обчисленого за допомогою онлайн-калькуляторів, 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 ($r=+0,35$; $p<0,05$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Взаємозв'язок ризику переломів FRAX та Q-fracture з маркерами кісткового обміну у хворих 1 групи

Показники, одиниці вимірювання	FRAX Ukr total, %	FRAX Ukr Hip, %	Q-fracture total, %	Q-fracture Hip, %
Остеокальцин, нг/мл	$r=-0,27^*$	$r=-0,20$	$r=-0,19$	$r=-0,12$
ДПД, нмоль ДПД/моль креатиніну	$r=+0,14$	$r=+0,24^*$	$r=+0,20$	$r=+0,24^*$
Паратгормон, пг/мл	$r=+0,35^*$	$r=+0,14$	$r=+0,21$	$r=+0,02$
Кальцитонін, пг/мл	$r=-0,75 \#$	$r=-0,63\#$	$r=-0,73\#$	$r=-0,56 \#$

Примітка 1. * – статистично значуща відмінність ($p<0,05$).
Примітка 2. # – статистично значуща відмінність ($p<0,001$).

Таким чином, отримані дані підтверджують важливість комплексного обстеження кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу з включенням інструментальних, лабораторних та клінічних методів. У даної категорії пацієнтів відбувається сповільнення кісткового обміну, а розвиток ОП може бути обмовлений зниженням кісткоутворення на тлі підвищеної резорбції.

5.2. Особливості вуглеводного обміну та його взаємозв'язок з маркерами кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та остеопорозу

Параметри вуглеводного обміну у хворих 1 та 2 груп представлені у таблиці 5.7. Встановлено, що у пацієнтів 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 % ($p < 0,05$).

Таблиця 5.7 – Загальна характеристика вуглеводного обміну у обстежених хворих

Показник, одиниці вимірювання	1 група ЦД 2 типу та ОП (n=50)	2 група ЦД 2 типу (n=24)
Тривалість ЦД 2 типу, роки	6,0(3,0; 9,0)	5,0 (2,0; 8,0)
Глюкоза, ммоль/л	8,9 (7,4; 11,0)*	8,2 (7,1; 10,2)
Глікований гемоглобін, %	8,7 (7,9; 10,6)*	7,8 (6,4; 9,0)
Інсулін, мкОд/мл	30,5 (26,5; 35,0)	28,7 (22,5; 37,0)
С-пептид, нг/мл	6,2 (4,4; 7,6)	5,6 (3,6; 8,4)
Індекс НОМА, ум.од.	13,4 (12,0;16,5)*	12,5 (9,4; 13,9)
Примітка. * – статистично значуща відмінність ($p < 0,05$).		

Враховуючи, що пацієнти 1 та 2 груп не мали відмінностей у віці, статті, тривалості перебігу ЦД 2 типу, можна припустити, що саме порушення

вуглеводного обміну чинять істотний вплив на МЩКТ та формування кісткового дисметаболізму у досліджуваній нами когорті пацієнтів. Наведене вище припущення отримало підтвердження при аналізі взаємозв'язків між параметрами вуглеводного обміну та МЩКТ: тривалість ЦД 2 типу асоціювалась 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 ($r=-0,23$; $p<0,05$) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Взаємозв'язок показників ультразвукової денситометрії з параметрами вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	Т-індекс гомілка	Т-індекс променева кістка	Т-індекс фаланга
Тривалість ЦД 2 типу, роки	$r=+0,05$	$r=-0,20^*$	$r=-0,22^*$
Глюкоза, ммоль/л	$r=-0,10$	$r=+0,02$	$r=-0,06$
Глікований гемоглобін, %	$r=+0,15$	$r=+0,12$	$r=-0,06$
Інсулін, мкОд/мл	$r=+0,05$	$r=+0,14$	$r=+0,14$
С-пептид, нг/мл	$r=+0,12$	$r=+0,09$	$r=+0,12$
Індекс НОМА, ум.од.	$r=-0,31^*$	$r=-0,28^*$	$r=-0,23^*$
Примітка. * – статистично значуща відмінність ($p<0,05$).			

У хворих на ЦД 2 типу виявлено наявність кореляційних зв'язків між тривалістю захворювання та Q-fracture total ($r=-0,33$; $p<0,05$); глікованим гемоглобіном та FRAX Ukr total ($r=+0,32$; $p<0,05$), FRAX Ukr Hip ($r=+0,25$; $p<0,05$), Q-fracture total ($r=+0,22$; $p<0,05$); індексом НОМА та 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 та РП у хворих на ЦД 2 типу (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Взаємозв'язок ризику переломів FRAX та Q-fracture з показниками вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу

Показник, одиниці вимірювання	FRAX Ukr total, %	FRAX Ukr Hip, %	Q-fracture total, %	Q-fracture Hip, %
Тривалість ЦД 2 типу, роки	r=+0,05	r=+0,09	r=+0,33*	r=+0,10
Глюкоза, ммоль/л	r=-0,18	r=-0,13	r=-0,12	r=-0,09
Глікований гемоглобін, %	r=+0,32*	r=+0,25*	r=0,22*	r=-0,19
Інсулін, мкОд/мл	r=+0,16	r=+0,13	r=+0,19	r=+0,12
C-пептид, нг/мл	r=-0,01	r=-0,01	r=+0,03	r=-0,02
Індекс НОМА, ум.од.	r=+0,07	r=+0,12	r=+0,21*	r=+0,24*

Примітка. * – статистично значуща відмінність (p<0,05).

У подальшому методом парного регресійного аналізу нами було оцінено взаємозв'язок маркерів кісткового метаболізму та показників вуглеводного обміну. Виявлено, що ОК асоціюється з концентрацією глікованого гемоглобіну та індексом НОМА, а величина ДПД – з рівнем глікованого гемоглобіну.

Модель залежності рівня ОК від глікованого гемоглобіну:

$$\text{ОК} = -1,03 \times \text{глікований гемоглобін} \quad (5.1)$$

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:

$$\text{ОК} = -0,54 \times \text{НОМА}. \quad (5.2)$$

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

Фішера ($F_{\text{розрах.}}=4,7$) більше за критичне ($F_{\text{крит.}}(0,05;1;72)=3,9$). При підвищенні індексу НОМА на 1 ум.од. рівень ОК знизиться на 0,54 нг/мл.

Модель залежності рівня ДПД від глікованого гемоглобіну:

$$\text{ДПД} = -0,73 \times \text{глікований гемоглобін} \quad (5.3)$$

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

Як впливає з результатів парного регресійного аналізу, саме рівень глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД 2 типу суттєво пов'язаний із кістковим обміном, що і обумовило проведення аналізу стану кісткоутворення та резорбції в залежності від даного показника. Для рішення поставленої задачі, хворих на ЦД 2 типу було розподілено у залежності від контролю захворювання на дві групи: до групи 1.1 включені пацієнти, які мали рівень глікованого гемоглобіну до 7,5 %, до групи 1.2 хворі із його значенням понад 7,5 % (табл. 5.10). У групі 1.2 були зареєстровані вірогідно нижчі рівні ОК та ДПД у порівнянні з групою 1.1 на 12 % та 17 % відповідно ($p<0,05$).

Таблиця 5.10 – Стан кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від перебігу захворювання

Показник, одиниці вимірювання	Група 1.1 N=32	Група 1.2 N=42
Остеокальцин, нг/мл	10,8 (9,1; 16,4)	9,5 (6,1; 11,3)*
ДПД, нмоль ДПД/моль креатиніну	8,4 (6,4; 10,7)	6,7 (4,7; 8,4)*
Кальцитонін, пг/мл	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 4,0)
Паратгормон, пг/мл	27,9 (22,3; 32,0)	31,8 (20,8; 40,5)
Примітка. * – статистично значуща відмінність ($p<0,05$).		

Таким чином, у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону, встановлений тісний взаємозв'язок параметрів вуглеводного обміну та маркерів кісткового метаболізму. Враховуючи вищенаведені дані, можемо припустити, що на МЩКТ та стан кісткового обміну в більшій мірі може мати вплив саме перебіг ЦД 2 типу.

5.3. Взаємозв'язок оксидативного стресу з маркерами кісткового метаболізму у хворих на цукровий діабет 2 типу коморбідний з остеопорозом, які постійно проживають в умовах промислового регіону

Проаналізовано основні характеристики маркерів кісткового обміну в залежності від концентрації нітротирозину. Для цього хворих на ЦД 2 типу (1 та 2 групи), розподілено на чотири підгрупи в залежності від рівня нітротирозину. Хворі із найнижчими концентраціями маркеру (<11,9 нмоль/мл) утворили групу першого квартилю, пацієнти із значенням у діапазоні 11,8–19,1 нмоль/мл увійшли до другого квартилю, до третього квартилю були віднесені особи із рівнем від 19,2 до 45,6 нмоль/мл, до четвертого – із значенням понад 45,6 нмоль/мл (табл. 5.11).

Підвищення концентрації нітротирозину асоціювалося зі зниженням рівня ОК та ДПД ($p < 0,05$). Виявлена тенденція до зниження ПТГ та кальцитоніну при підвищенні нітротирозину, проте відмінності були не достовірні.

При проведенні кореляційного аналізу маркерів кісткового метаболізму та ОС у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження, виявлено, що підвищення рівня нітротирозину достовірно асоціювалось зі зниженням рівня ОК та ДПД відповідно $r = -0,38$ ($p < 0,05$), $r = -0,40$ ($p < 0,05$).

Таблиця 5.11 – Стан метаболізму кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу в залежності від рівня нітротирозину

Показники, одиниці вимірювання	Перший квартиль (<11,9 нмоль/мл)	Другий квартиль, (11,9-19,1 нмоль/мл)	Третій квартиль (19,2-45,6 нмоль/мл)	Четвертий квартиль (>45,6 нмоль/мл)	p
Остеокальцин, нг/мл	11,7 (10,6; 20,2)	10,5 (8,4; 12,5)	9,9 (8,8; 10,5)	10,24 (6,6; 13,5)	p< 0,05
ДПД, нмоль ДПД/моль креатиніну	8,3 (7,1; 9,7)	7,5 (4,6; 7,9)	8,0 (5,5; 9,4)	5,8 (4,3; 7,5)	p< 0,05
Кальцитонін, пг/мл	3,0 (2,0; 3,7)	2,4 (2,0; 9,7)	2,3 (2,0; 6,5)	2,0 (2,0; 2,0)	p>0,05
Паратгормон, пг/мл	32,0 (25,3; 42,6)	26,1 (18,8; 32,5)	27,2 (22,3; 43,0)	28,8 (20,8; 37,2)	p>0,05
Примітка. Значення p за даними тесту Краскела-Уолліса.					

Також величина нітротирозину мала вірогідний негативний кореляційний взаємозв'язок з рівнем кальцитоніну та ПТГ відповідно $r=-0,34$ ($p<0,05$), $r=-0,29$ ($p<0,05$).

Проаналізовано основні характеристики показників кісткового метаболізму в залежності від концентрації 8-гідроксигуаніну. Для цього пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП (1 група) розподілено на чотири підгрупи в залежності від рівня 8-гідроксигуаніну (табл. 5.12).

Хворі із найнижчими концентраціями маркеру (<9,9 нмоль/мл) утворили групу першого квартилю, пацієнти із значенням у діапазоні 9,9–13,0 нмоль/мл увійшли до другого квартилю, до третього квартилю були віднесені особи із рівнем від 13,1 до 15,4 нмоль/мл, до четвертого – із значенням понад 15,4 нмоль/мл (табл. 5.12).

Таблиця 5.12 – Параметри метаболізму кісткової тканини у хворих на ЦД 2 типу та ОП в залежності від рівня 8-гідроксиуаніну

Показник, одиниці вимірювання	Перший квартиль (<9,9 нмоль/мл)	Другий квартиль, (9,9–13,0 нмоль/мл)	Третій квартиль (13,1–15,4 нмоль/мл)	Четвертий квартиль (>15,4 нмоль/мл)	р
Остеокальцин, нг/мл	9,0 (8,3; 9,4)	10,6 (8,8; 11,3)	10,4 (8,4; 11,9)	5,3 (4,3; 12,0)	p>0,05
ДППД, нмоль ДППД/моль креатиніну	10,5 (10,4; 12,2)	7,1 (4,6; 9,5)	6,1 (5,1; 11,1)	6,2 (5,3; 7,5)	p<0,05
Кальцитонін, пг/мл	5,9 (2,0 (9,7)	2,0 (2,0; 4,7)	2,0 (2,0; 4,6)	2,0 (2,0; 2,5)	p>0,05
Паратгормон, пг/мл	21,9 (19,6; 24,3)	28,9 (22,6; 33,1)	29,3 (14,8; 43,9)	31,3 (20,8; 34,8)	p>0,05
Примітка. Значення р за даними тесту Краскела Уолліса.					

Підвищення концентрації 8-гідроксиуаніну асоціювалося зі зниженням рівня ДППД. Виявлена тенденція до зниження рівня ОК при підвищенні 8-гідроксиуаніну, проте відмінності були не достовірні.

За допомогою ROC-аналізу були встановлені критичні значення незалежних факторів розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу. Для тривалості ЦД 2 типу це значення становило >6 років (площа під кривою – 0,65; ДІ=0,54-0,75; p<0,05) із чутливістю 44,4 % та специфічністю 78,4 % (рис. 5.3).

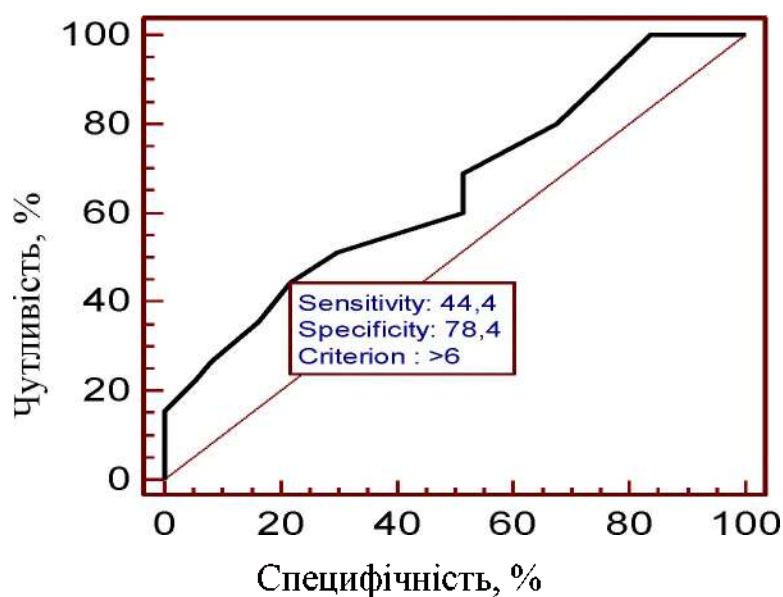


Рисунок 5.3 – ROC-криві оцінки тривалості ЦД 2 типу, як предиктору розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу.

Для глікованого гемоглобіну критичним є величина $>7,7\%$ (площа під кривою – 0,79; ДІ=0,66-0,88; $p<0,05$), з чутливістю 78,9 % та специфічністю 70% (рис. 5.4).

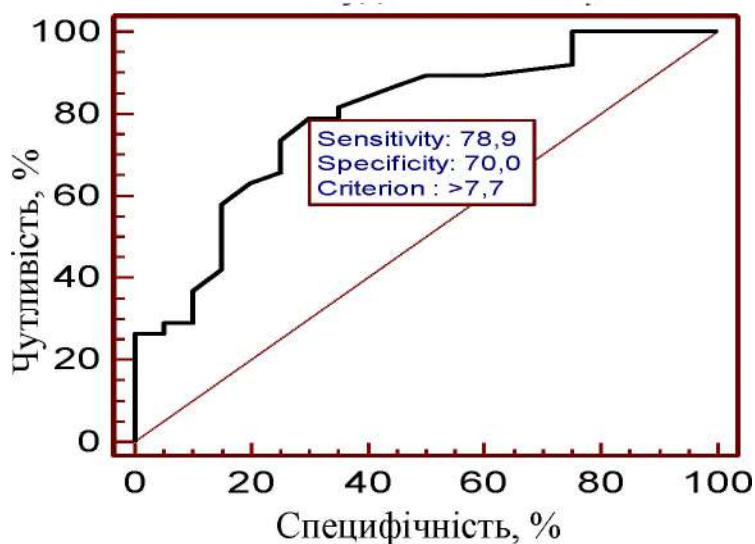


Рисунок 5.4 – ROC-криві оцінки концентрації глікованого гемоглобіну, як предиктору розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу

Для індексу НОМА патологічним значенням визначено $>9,9$ од з чутливістю 87,5 % та специфічністю 50 % (площа під кривою – 0,71; ДІ=0,56 –0,84; $p<0,05$) (рис. 5.5).

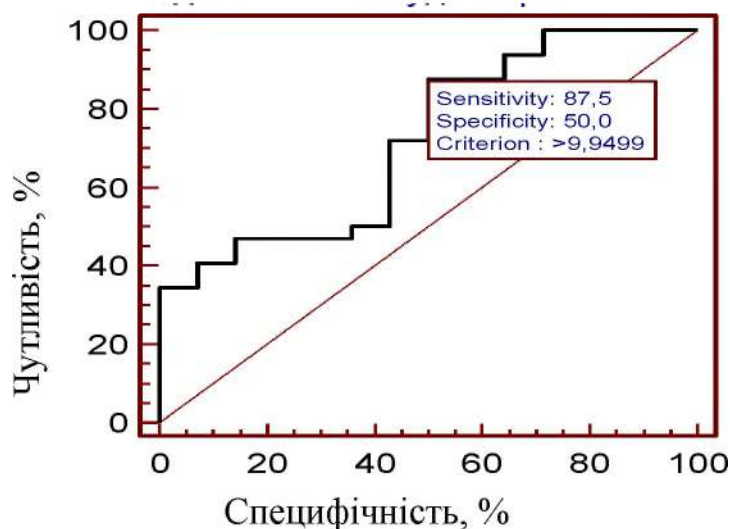


Рисунок 5.5 – ROC-криві оцінки величини індексу НОМА, як предиктору розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу

Для нітротирозину ця величина становила $> 32,5$ ммоль/мл з чутливістю 58,8 % та специфічністю 90 % (площа під кривою-0,70; ДІ=0,58 – 0,80; $p<0,05$) (рис. 5.6).

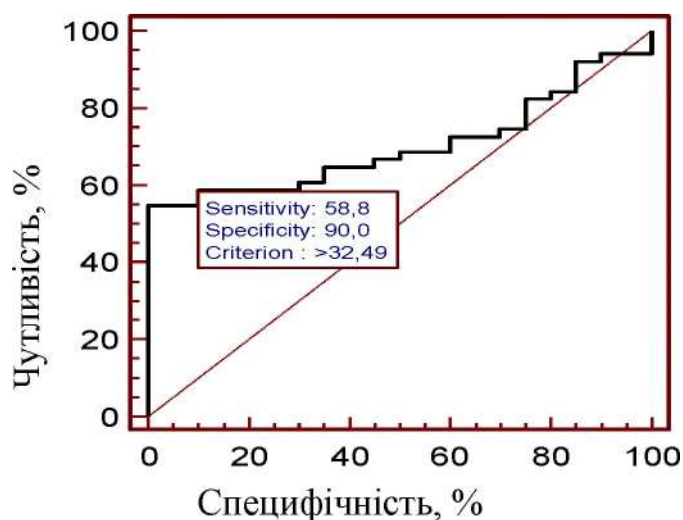


Рисунок 5.6 – ROC-криві оцінки концентрації нітротирозину, як предиктору розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу

Таким чином, аналіз маркерів кісткового метаболізму визначив зниження кісткоутворення та резорбції у хворих на ЦД 2 типу. Розвиток ОП у даної категорії пацієнтів може бути обумовлений саме сповільненням кісткового обміну. Визначено, що значний вплив на дані процеси має перебіг ЦД 2 типу. За допомогою регресійного аналізу виявлено взаємозв'язок ОК з глікованим гемоглобіном та індексом НОМА, а ДПД з – глікованим гемоглобіном. Наявність тісного взаємозв'язку між кістковим метаболізмом та вуглеводним обміном підкреслює важливість контролю діабету з метою попередження зниження МЩКТ та розвитку ОП. Також виявлено, що підвищення концентрації нітротирозину асоціювалося зі зниженням рівнів ОК та ДПД. А зростання величини 8-гідроксигуаніну - зі зниженням ДПД, що свідчить про взаємозв'язок інтенсивності ОС з маркерами кісткового обміну. Незалежними 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

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [186-192].

РОЗДІЛ 6

ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ПОРУШЕНЬ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ І ОСТЕОПОРОЗУ

Оскільки ЦД 2 типу впливає на кістковий метаболізм за рахунок розвитку ОС та накопичення кінцевих продуктів глікозування [193] доцільним є застосування препаратів з антиоксидантними властивостями. Наведені у літературі позитивні ефекти тіотриазоліну, свідчать про те, що призначення його у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП може бути патогенетично обгрунтоване [194]. У літературі відсутні дані щодо використання тіотриазоліну в лікувальній практиці у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ОП, його ефективного впливу на показники ОС та кістковий метаболізм, що спонукало до проведення даного дослідження.

Методом рандомізації хворі 1 групи були розділені на дві підгрупи: 1 підгрупа 25 хворих (10 чоловіків та 15 жінок), які отримували стандартну терапію ЦД 2 типу та ОП; 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. Групи пацієнтів були співставленні за віком, статтю, тривалістю ЦД 2 типу, рівнем глюкози крові та глікованим гемоглобіном (табл. 2.5). На фоні лікування тіотриазоліном не спостерігалось побічних дій препарату, потреби у відміні препарату не виникало.

Параметри вуглеводного обміну у осіб з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, в залежності від призначеного лікування наведені у табл. 6.1. У пацієнтів обох підгруп спостерігалась позитивна динаміка зниження глікозильованого гемоглобіну через 3 місяці лікування. У 1 підгрупі даний показник знизився на 14 %, у 2 – на 15,9 % ($p < 0,05$). Концентрація глюкози також достовірно знизилась у пацієнтів обох підгруп відповідно на 7,1 % та 7,8 % ($p < 0,05$). Таким чином, вірогідної різниці між показниками

вуглеводного обміну на фоні лікування у хворих 1 та 2 підгруп виявлено не було.

Таблиця 6.1 – Показники вуглеводного обміну у хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП у процесі базисного лікування та з додаванням тіотриазоліну

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП (n=25)		Підгрупа 2 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП + тіотриазолін (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза, ммоль/л	9,1 (7,8; 11,0)	8,4 (7,4; 10,0)*	8,9 (7,4; 10,6)	8,2 (7,0; 10,1)*
Глікований гемоглобін, %	8,5 (8,0; 11,2)	7,3 (7,0; 8,9)*	8,8 (7,5; 10,6)	7,4 (7,0; 8,7)*
Примітка. * – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала $p < 0,05$.				

Динаміка показників ультразвукової денситометрії у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону, в залежності від призначеного лікування наведена у таблиці 6.2.

У хворих обох підгруп, на фоні лікування, мали тенденцію до підвищення Т-індекс променевої кістки, гомілки та фаланги, але вони достовірно не відрізнялись. Проте, за показниками IPO Rad-Tib та IPO Rad-Ph у групі з додаванням тіотриазоліну мало місце вірогідне підвищення МЩКТ відповідно на 30 % та 36,8 % $p < 0,05$.

Таблиця 6.2 – Показники денситометрії у хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП у процесі базисного лікування та з додаванням тіотриазоліну

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП (n=25)		Підгрупа 2 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП + тіотриазолін (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Променева кістка Т-індекс, SD	-2,6 (-2,9; -2,4)	-2,2 (-2,5; -2,1)	-2,6 (-2,7; -2,5)	-2,0 (-2,6; -1,9)
Гомілка Т-індекс, SD	-1,15 (-2,6; -0,8)	-1,0 (-2,2; -0,7)	-1,3 (-2,3; -0,8)	-1,2 (-2,1; -0,7)
Фаланга Т-індекс, SD	-1,0 (-1,4; -0,9)	-0,9 (-1,2; -0,7)	-1,1 (-2,0; -0,6)	-0,9 (-1,3; -0,7)
IPO Rad-Tib	-1,9 (-2,1; -1,8)	-1,7 (-1,9; -0,1)	-2,0 (-2,1; -1,9)	-1,4 (-1,8; -0,6)*
IPO Rad-Ph	-2,0 (-2,1; -1,7)	-1,8 (-2,0; -0,1)	-1,9 (-2,1; 1,7)	-1,2 (-2,1; -0,5)*
IPO Tib-Ph	-1,1 (-1,9; -0,8)	-0,9 (-1,6; -0,1)	-1,2 (-1,7; -0,9)	-1,0 (-1,2; -0,5)

Примітка. * – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала $p < 0,05$.

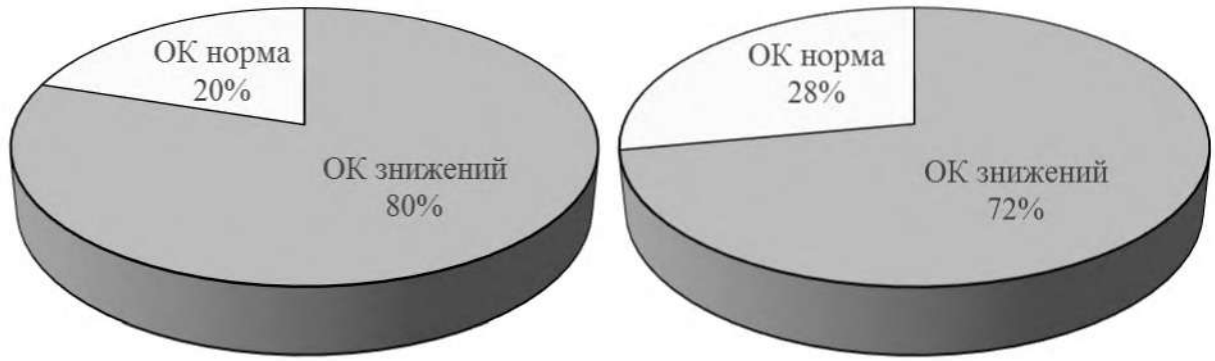
У табл. 6.3 наведений загальний РП та РП шийки стегнової кістки обчислені за допомогою онлайн-калькуляторів FRAX та Q-fracture у хворих з поєднаним плинном ЦД 2 типу та ОП до та після лікування в залежності від призначеної терапії. У результаті лікування у пацієнтів обох підгруп, не виявлено статистично значущих відмінностей між даними показниками.

Таблиця 6.3 – Показники РП у хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП у процесі базисного лікування та з додаванням тіотриазоліну

Показник, одиниці вимірювання	Підгрупа 1 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП (n=25)		Підгрупа 2 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП + тіотриазолін (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
FRAX Ukr total, %	2,7 (1,9; 4,1)	2,6 (1,8; 3,9)	3,2 (2,0; 3,8)	3,0 (1,8; 3,6)
FRAX Ukr Hip, %	0,3 (0,2; 0,7)	0,2 (0,1; 0,6)	0,5 (0,3; 0,6)	0,3 (0,1; 0,5)
Q-fracture total, %	3,3 (1,6; 7,3)	3,1 (1,4; 7,0)	4,0 (2,7; 6,1)	4,0 (2,5; 6,0)
Q-fracture Hip, %	1,0 (0,6; 2,0)	1,1 (0,7; 2,1)	1,4 (0,8; 2,0)	1,2 (0,6; 1,8)
Примітка. * – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала $p < 0,05$.				

У подальшому ми оцінили ефективність лікування в залежності від значень маркеру кісткоутворення ОК. У підгрупі з призначенням тільки базисної терапії до лікування ОК у нормі був тільки у 20 %, після лікування у 28 %, проте достовірної різниці виявлено не було ($\chi^2=0,27$; $p=0,6$) (рис. 6.1).

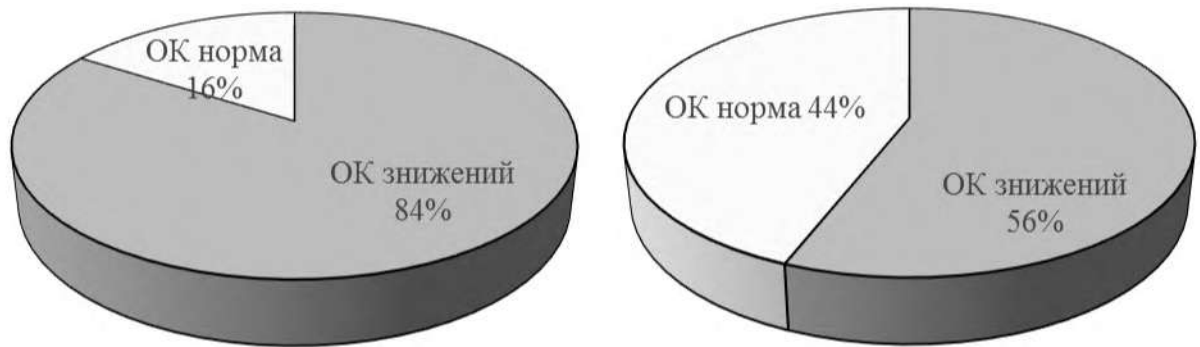
У 2 підгрупі до початку лікування відсоток хворих, які мали концентрацію нітротирозину у межах норми складала 16 %. Через 12 тижнів на фоні базисної терапії із додаванням тіотриазоліну їх відсоток вірогідно підвищився до 44 % ($\chi^2=8,68$; $p < 0,05$) (рис. 6.2.). Отримані результати свідчать, що дане лікування у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, сприяє підвищенню остеосинтезу



До лікування

Після лікування

Рисунок 6.1 – Поширеність зниження рівня остеокальцину у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП до та після призначення базисної терапії



До лікування

Після лікування

Рисунок 6.2 – Поширеність зниження рівня остеокальцину у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП до та після призначення базисної терапії та тіотриазоліну

Динаміка зниження маркера кісткової резорбції у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, яким була призначена тільки базисна терапія відбувалася наступним чином (рис. 6.3). На початку дослідження підвищений рівень ДПД мало 52 % хворих. Через 3 місяці цей відсоток склав 44 % ($\chi^2=0,11$; $p=0,73$).

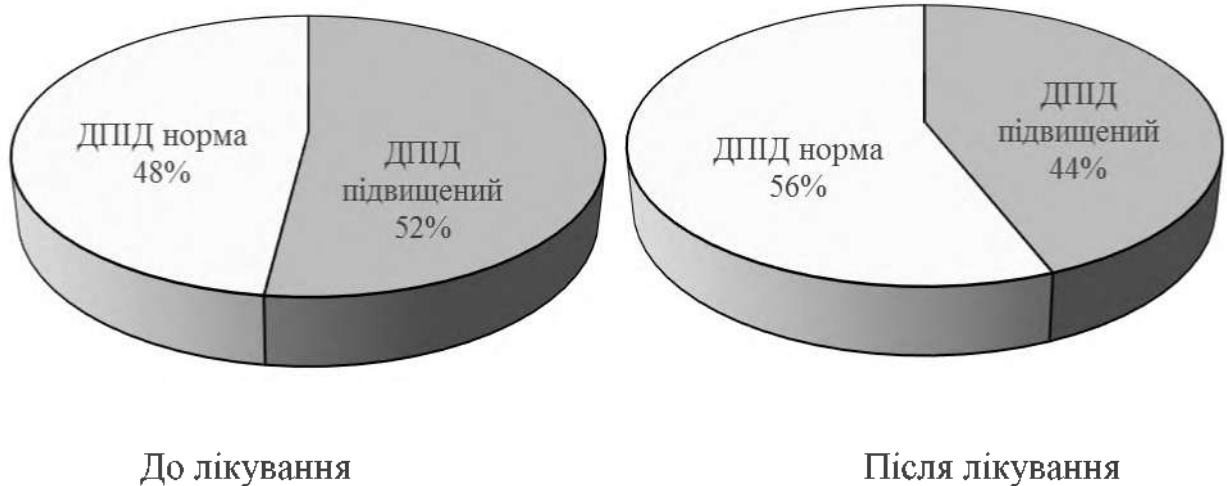


Рисунок 6.3 – Поширеність підвищення рівня дезоксипіридиноліну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП до та після призначення базисної терапії

У групі хворих, яким додатково призначався тіотриазолін, на початку лікування ДПД був підвищений у 56 %, а через 3 місяці достовірно знизився до 24 % ($\chi^2=4,02$, $p<0,05$) (рис. 6.4.).

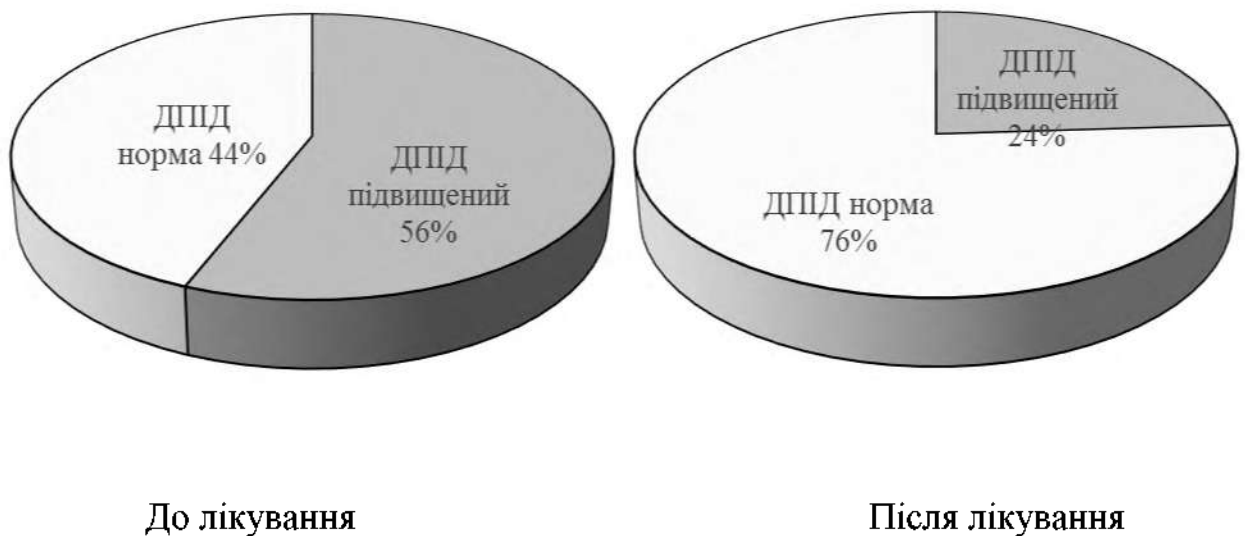


Рисунок 6.4 – Поширеність підвищення рівня дезоксипіридиноліну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП до та після призначення базисної терапії та тіотриазоліну

Отже, включення до базисної терапії тіотриазоліну сприяло підвищенню кісткоутворення та зниженню резорбції кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу і ОП, які постійно піддаються впливу антропогенного навантаження.

Динаміка маркерів кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в процесі лікування тіотриазоліном представлена у таблиці 6.4.

Рівень ОК (маркер кісткоутворення) у першій підгрупі на фоні базисної терапії мав тенденцію до підвищення, але зміни були недостовірними. У групі пацієнтів, яким додатково призначався тіотриазолін, концентрація ОК підвищувалась на 24 % ($p < 0,05$).

При оцінці маркеру кісткової резорбції (ДПД), виявлено достовірне його зниження у пацієнтів обох груп. У першій групі рівень ДПД зменшився на 16 %. Проте, у хворих, яким був призначений тіотриазолін відсоток зниження ДПД був достовірно вищим, а саме 30 % ($p < 0,05$).

Таблиця 6.4 – Показники кісткового метаболізму у хворих із поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в процесі базисного лікування та з додаванням тіотриазоліну

Показник, одиниці вимірювання	Група 1 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП (n=25)		Група 2 Базисна терапія ЦД 2 типу та ОП + тіотриазолін (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Остеокальцин, нг/мл	10,8 (8,8; 12,8)	8,0 (6,2; 8,8)	10,3 (8,3; 13,1)	12,8 (11,3; 20,2)*
ДПД, нмоль ДПД/моль креатиніну	7,4 (4,7; 9,5)	6,2 (4,2; 7,1)*	7,3 (5,3; 9,4)	5,1 (4,3; 6,4)*
Примітка. * – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала $p < 0,05$.				

Вивчено динаміку показників оксидативного стресу (нітротирозину та 8-гідроксигуаніну), під впливом лікування базисною терапією та із додаванням тіотриазоліну. Рівень маркера нітрозуючого стресу – нітротирозину у групі пацієнтів, які приймали виключно базисну терапію продемонстрував тенденцію до зниження, але вона не досягала рівня статистичної значущості (рис. 6.5).

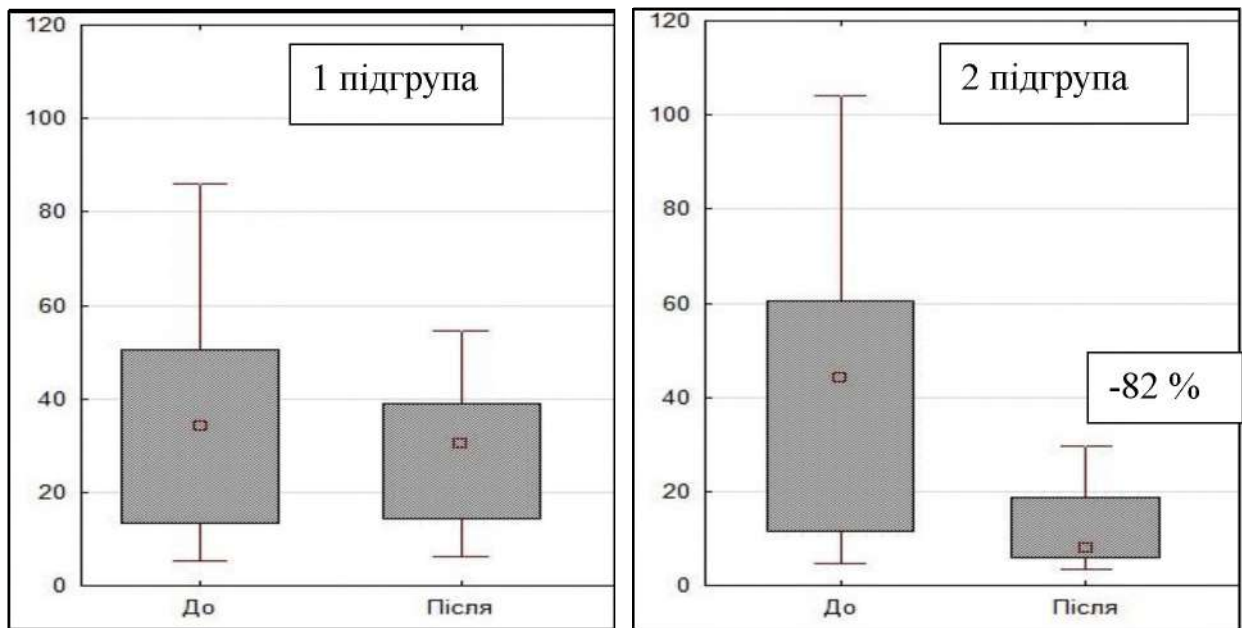


Рисунок 6.5. –Динаміка нітротирозину у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП під впливом базисного лікування з додаванням тіотриазоліну

Концентрація до призначення терапії сягала 34,1 (13,3; 50,4) нмоль/мл, а через 3 місяці лікування 30,3 (14,4; 38,9) нмоль/мл. Базисна терапія з додаванням тіотриазоліну супроводжувалася суттєвими позитивними змінами нітротирозину. Концентрація даного маркера достовірно знижувалася з 44,2 (11,7; 60,5) нмоль/мл до 8,0 (5,9; 18,6) нмоль/мл (-82 %) ($p < 0,05$).

Визначена тенденція до зниження 8-гідроксигуаніну у хворих першої підгрупи під впливом базисної терапії з 12 (10,3; 13,6) нмоль/мл до 9,6 (8,9; 10,9) нмоль/мл (рис. 6.6). Проте, 8-гідроксигуанін мав статистично значущу динаміку за період спостереження у пацієнтів другої підгрупи. Зафіксовано

зниження його концентрації з 13,5 (8,7; 20,8) нмоль/мл до 6,5 (6,2; 7,4) нмоль/мл (-51,8 %) ($p < 0,05$).

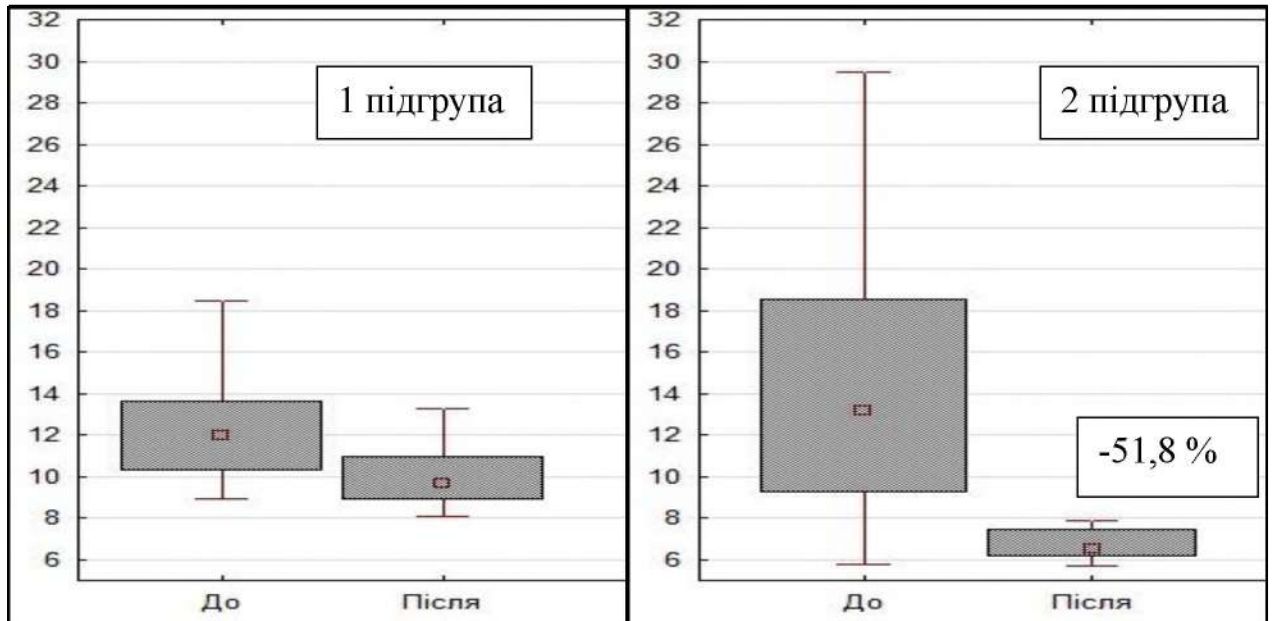


Рисунок 6.6 –Динаміка 8-гідроксигуаніну у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП під впливом базисного лікування з додаванням тіотриазоліну

Таким чином, додаткове призначення до базисної терапії препарату тіотриазолін протягом трьох місяців у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону, характеризується доброю переносимістю, має позитивний вплив на МЦКТ, 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 даній категорії хворих.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [195, 196].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Цукровий діабет 2 типу – глобальна проблема сучасної медицини, адже є найпоширенішою ендокринною патологією у світі [1]. Дане захворювання посідає третє місце серед причин смерті, поступаючись серцево-судинним та онкологічним хворобам [26].

Поряд з традиційними факторами ризику на перебіг ЦД 2 типу значним чином впливає наявність супутніх захворювань, зокрема патологія кісткової тканини, серед яких ОП займає одне з провідних місць [28]. Адже у пацієнтів хворих на ЦД 2 типу ризик переломів вищий у 1,4 раза у порівнянні з пацієнтами без діабету [197, 198, 199]. Остеопоротичні переломи підвищують летальність та у більшість випадків призводять до інвалідизації, що і обумовлює медико-соціальну значущість даної проблеми [4]. ОП є однією з найбільш поширеніших патологій, адже кількість хворих у Європі складає 20 млн осіб, із них 16 млн жінки та 4 млн чоловіки [200]. Враховуючи, що ОП не має типових проявів захворювання, хворі звертаються за допомогою вже на пізніх стадіях хвороби, частіше після того, як стався перелом [4]. Проте, на сьогодні відсутні єдині погляди на патогенез коморбідності ЦД 2 типу та ураження кісткової тканини.

Спричинений несприятливими екологічними умовами ОС може бути одним із патогенетичних чинників розвитку багатьох захворювань внутрішніх органів [201]. Згідно сучасних даних, ОС впливає, не тільки на розвиток ЦД, його прогресування та ускладнення, але і на порушення кісткового метаболізму [90, 100]. Слід пам'ятати, що антропогенне забруднення впливає на формування популяційного здоров'я населення, особливо у зв'язку зі змінами соціально-економічних умов [114]. Тому, проблема несприятливого впливу факторів навколишнього середовища на стан здоров'я, з кожним роком, набуває все більшої актуальності.

На сьогодні недостатньо з'ясований стан ОС, його взаємозв'язок з показниками вуглеводного обміну, кісткового метаболізму та МЦКТ у хворих на ЦД 2 типу коморбідний з ОП у осіб, які постійно піддаються впливу антропогенного навантаження. Також є необхідним пошук шляхів оптимізації лікування означеної категорії хворих.

Метою дослідження було оптимізувати діагностику 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 включенням до базової терапії препарату тіотриазолін.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні задачі:

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 промисловому 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 промисловому 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.

Дизайном було передбачене відкрите, проспективне, рандомізоване дослідження у паралельних групах.

На першому етапі дослідження для визначення поширеності остеопенії та ОП у осіб, які проживають в умовах промислового регіону обстежено 954 особи віком від 20 до 65 років, які проходили профілактичний огляд у поліклініці навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету та проживали у м. Запоріжжя. У дослідження включено 328 жінок (вік 41,0 (36,0; 45,0) років) та 626 чоловіків (вік 42,0 (34,0; 49,0) років). Тривалість проживання у м. Запоріжжя для осіб жіночої статі склала 39,0 (31,0; 45,0) років, чоловічої статі – 37,0 (30,0; 44,0) років.

Для оцінки стану МЩКТ у подальшому всі пацієнти були розділені на 2 вікові групи. Чоловіків розділено на групи: 1 – до 50 років (475 осіб) та 2 – старші за 50 років (151 чоловік). Жінки поділені до періоду менопаузи (1 група – 266 жінки) та у постменопаузальному періоді (2 група – 62 жінки)

На другому етапі дослідження для оцінки стану ОС та кісткового метаболізму у хворих на ЦД 2 типу у поєднанні з ОП обстежено 122 пацієнти, які були розділені на групи:

1 група (основна) – 50 хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП (вік – 61,0 (56,0; 65,0) років, серед них 20 чоловіків та 30 жінок).

2 група – 24 хворих на ЦД 2 типу (вік – 58,6 (54,0; 62,0) років, серед них 12 чоловіків та 12 жінок).

3 група – 24 хворих на ОП (вік – 59,0 (53,0; 63,0) років, серед них 12 чоловіків та 12 жінок).

Пацієнти, які включені до першої – третьої груп, проживали в умовах антропогенного забруднення (м. Запоріжжя)

Для визначення впливу регіону проживання на показники ОС та стан кісткової тканини обстежено – 24 пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які народилися й мешкали у екологічно сприятливому регіоні (група порівняння) смт Михайлівка Запорізької області (екологічний регіон) (вік – 62, (57,0; 64,0) років, серед них 10 чоловіків та 14 жінок).

Критерії включення 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: прийом глюкокортикостероїдів більше ніж 3 місяці; хронічна хвороба нирок; цукровий діабет 1 типу; декомпенсований цукровий діабет 2 типу; гіпертиреоз та гіпотиреоз; передчасна (до 45 років) або штучна менопауза; хронічна серцева недостатність; онкологічні захворювання та туберкульоз; системні захворювання.

Методом рандомізації пацієнти з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно проживають в умовах промислового регіону (1 група), розділені на дві підгрупи: 1 підгрупа – 25 хворих, які отримували лише стандартну базисну терапію ЦД 2 типу та ОП (згідно наказів МОЗ України № 356 від 22.05.2009, № 1118 від 21.12.2012 та № 676 від 12.10.2006), 2 підгрупа – 25 пацієнтів, яким додаткового призначався препарат тіотриазолін по 200 мг 3 рази на добу протягом 12 тижнів. Для оцінки ефективності лікування проведено обстеження хворих 1 та 2 підгруп через 12 тижнів лікування.

Усім хворим проводили комплексне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових (лабораторних та інструментальних) методів дослідження із загальноприйнятими стандартами: накази МОЗ України № 1118 від 21.12.2012, адаптована клінічна настанова «Цукровий діабет 2 типу» та згідно наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006, рекомендацій Міжнародної асоціації клінічної денситометрії (2015 р.) та наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006. Використовували такі методи дослідження:

загальноклінічні – для оцінки клінічних проявів захворювання; біохімічні – для визначення рівня глюкози натще, глікованого гемоглобіну; імуноферментні – визначення рівня інсуліну, с-пептиду – для з'ясування параметрів вуглеводного обміну, визначення концентрації нітротирозину, 8-гідроксигуаніну – для оцінки оксидативного стресу, визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, паратиреоїдного гормону, кальцитоніну – з метою оцінки кісткового обміну, інструментальні – ультразвукова денситометрія, для оцінки стану мінеральної щільності кісткової тканини.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили на підставі створеної бази даних за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 13.0» for Windows (Stat Soft Inc., №JPZ8041382130ARCN10-J) та 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 перцентиль) при розподілі відмінного від нормального. Якісні параметри представлено у вигляді абсолютної кількості процентів. При нормальному розподілі достовірність відмінностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних та залежних вибірок. При розподілі, що відрізняється від нормального, використовували непараметричні критерії: U-критерій Манна-Уїтні для незалежних вибірок та критерій Вілкоксона – для залежних вибірок. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона (при малій вибірці з поправкою Йетса). При порівнянні залежних груп за якісними ознаками використовували χ^2 Мак-Немара.

Для вивчення взаємозв'язків між виучуваними параметрами при нормальному розподілі визначали коефіцієнт кореляції Пірсона, якщо розподіл відрізнявся від нормального використовували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Для визначення напрямів та сили впливу досліджуваних чинників один на одного використовували метод побудови рівнянь парної лінійної регресії. Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,05$. При порівнянні декількох груп необхідний рівень значущості розраховувався в залежності від кількості порівнянь з метою усунення проблеми багаторазових порівнянь. Для визначення критичних точок показників, за яких вірогідно підвищується ризик розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу, використовували ROC-аналіз.

На сьогодні є актуальним створення референтних баз даних поширеності зниження МЩКТ у осіб окремих територій. Проте, таких досліджень мало в Україні [202]. При вивченні впливу регіону проживання на МЩКТ було обстежено 954 осіб, віком від 20 до 65 років, які проходили профілактичний огляд у поліклініці ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ.

За даними ультразвукової денситометрії, у осіб обох статей (чоловіки до 50 років та жінки до менопаузи) частота зниження МЩКТ достовірно не різнилася та становила по 13 %. При порівнянні показників денситометрії у залежності від віку, у чоловіків у групі 20-29 років зниження МЩКТ реєструвалося у 16 %, у групі 30-39 – у 13 %, у 40-49 – у 14 %. У жінок 19 %, 10 %, 15 % відповідно. Отримані дані співпадають з результатами інших науковців, які вказують що частота зниження МЩКТ у осіб молодого віку коливається у межах 13 % – 30 %. Суттєвої різниці у поширеності даного стану у молодих чоловіків та жінок за даними літератури не виявлено [203].

У пацієнтів старшої вікової групи (чоловіки після 50 років та жінки у менопаузі) зниження МЩКТ зареєстровано у 64 % (остеопенія – у 47 %, остеопороз – у 17 %). Отримані нами данні ми порівняли з результатами дослідження СКЕЛЕТ, метою якого було оцінити стан кісткової тканини серед населення України (Харків, Київ, Львів, Одеса). За даними ультразвукової денситометрії поширеність патології кісткової тканини була найвищою у м. Києві та складала: ОП – 10,7%, остеопенія – 44,6% [165], що нижче у порівнянні з результатами нашого дослідження.

При аналізі гендерних відмінностей виявлено що ОП у жінок має місце у 37 %, остеопенія у 48 %, в той час у чоловіків відповідно 9 % та 44 %. Отримані результати перевищували референтні значення по Україні. За даними В. В. Поворознюка (2012), поширеність остеопенії у чоловіків віком від 50-59 років була – 37 %, а остеопорозу – у 3 %. У групі від 60-69 років – 44 % та 10 % відповідно [204]. У жінок поширеність ОП складає 11 %, остеопенії 55 %, що нижче у порівнянні з нашими даними [202].

На першому етапі дослідження виявлено, що регіон проживання суттєво впливає на МЩКТ, адже виявлено високу розповсюдженість ОП та остеопенії у осіб, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження. За даними літератури, одним із механізмів впливу промислових факторів на МЩКТ є надмірне утворення вільних радикалів та формування хронічного ОС [205]. Тому вивчення даних процесів стало метою наших подальших досліджень.

Враховуючи високу поширеність ЦД 2 типу, а також відсутність єдиних поглядів на стан МЩКТ, ОС та кістковий метаболізм у даної категорії хворих на наступному етапі у дослідження були включені хворі з даною патологією.

У подальшому ми проаналізували показники ОС в залежності від регіону проживання у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу і ОП з урахуванням впливу антропогенного навантаження.

Пацієнти 1 групи достовірно не відрізнялись за факторами ризику ОП, віком, статтю, тривалістю та перебігом ЦД 2 типу від осіб групи порівняння. У хворих 1 групи медіана концентрації нітротирозину була вищою у 2,5 раза та склала 41,4 (11,7; 56,5) нмоль/мл, а у групі порівняння 16,6 (10,0; 32,8) нмоль/мл ($p < 0,05$).

Також проаналізовано рівні 8-гідроксигуаніну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП в залежності від регіону проживання. У хворих основної групи медіана його концентрації становила 13,0 (9,9; 15,4) нмоль/мл, а у осіб групи порівняння 9,0 (7,3; 11,5) нмоль/мл, що у 1,4 раза вище ($p < 0,05$).

Групи обстежених хворих були співставними за віком, статтю, тривалістю ЦД 2 типу, що є важливим для виключення чинників, які можуть впливати на показники ОС. У осіб, які постійно проживали в умовах промислового регіону, рівні нітротирозину та 8-гідроксигуаніну були вірогідно вищими у порівнянні з аналогічними пацієнтами з відносно екологічно сприятливого регіону. Ці дані свідчать про інтенсифікацію ОС та вказують на високу активність пероксинітриду, окислювальну деструкцію білків та ДНК у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які постійно знаходяться під впливом антропогенного навантаження [175, 178].

Результати експериментальних досліджень свідчать про розвиток структурних змін у кістковій тканині, а також дисбалансу у кістковому обміні під впливом комбінованої дії токсикантів [126]. Промислові полютанти призводять до активації вільнорадикальних процесів на фоні недостатності антиоксидантного захисту, що негативно впливає на МЩКТ, кістковий обмін. Виявлено, що у робітників, які мають шкідливі умови праці, у більш ранньому віці та вірогідно частіше виявляються зміни маркерів кісткового метаболізму та реєструється ОП [206].

Варто зазначити, що ендогенний синтез активних форм кисню відбувається у ході нормальних фізіологічних процесів, а фактори, такі як промислові полютанти, ультрафіолетове випромінювання, забруднення повітря, сприяють їх утворенню та накопиченню [207]. Вважається, що на організм людини, яка проживає у промисловому регіоні, може чинити вплив декілька сотень тисяч хімічних речовин, і навіть якщо вони присутні у незначній кількості, їх комбінована дія може призводити до підсилення токсичних ефектів [125]. За даними науковців, у працівників, які піддавалися впливу діоксиду вуглецю, підвищувався рівень малонового альдегіду та знижувалися маркери антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, каталази та пероксидази, що вказує на формування ОС [208].

Аналіз показників ОС у обстежених групах виявив у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживають у промисловому регіоні

достовірне підвищення рівня нітротирозину у 2,8 раза ($p < 0,05$), порівняно з 2 групою та у 2,1 раза – з 3 групою ($p < 0,01$). Отримані нами дані вказують на високий рівень окислювальної деструкції оксиду азоту у виучуваних нами пацієнтів і свідчать про істотну інтенсифікацію хронічного ОС. Нітротирозин вважається маркером патологічної активності пероксинітриту та окисного пошкодження протеїнів [177]. Свою патогенетичну роль він може виявляти не тільки модифікуванням властивостей білків, але і взаємодією з ліпідами та ДНК. У результаті таких реакцій можуть утворюватися радикали гідроперекисів ліпідів, дієнові кон'югати, альдегіди. Утворені радикали можуть ініціювати подальші пошкодження ліпідів, а також утворюватися проміжні продукти (ізопростани, 4-гідроксиноненал), які викликають вторинні окислювальні реакції [209].

За даними літератури, у пацієнтів з ЦД 2 типу вірогідно вищі показники ОС у порівнянні з контрольною групою. Слід зауважити, що такі зміни спостерігаються і у пацієнтів із преддіабетом [210]. На фоні гіперглікемії відбувається надлишкове утворення активних форм кисню: супероксидрадикалу, гідроксил-радикалу, перекису водню [211]. У свою чергу, і ОП асоціюється із активацією вільно-радикального окислення, що призводить до підвищення маркерів ОС та зниження прооксидантів [212].

Перебіг ЦД 2 типу може суттєво впливати на інтенсивність ОС [213]. Рівень нітротирозину у нашому дослідженні був достовірно вищим у 2,7 раза у хворих з незадовільним вуглеводним контролем. Його концентрація у групі компенсації склала 14,7 (9,7-44,2) нмоль/мл, а у пацієнтів з декомпенсацією - 40,9 (11,9-60,5) нмоль/мл ($p < 0,01$). У дослідженні Азізової Г.І. (2014) декомпенсація діабету також супроводжувалась підвищенням маркерів ОС та зниженням показників антиоксидантного захисту [14].

Також, концентрація нітротирозину істотно залежала від анамнезу ЦД 2 типу. У осіб із тривалістю захворювання понад 10 років його рівень був у 2,3 раза вищим у порівнянні з групою до 5 років ($p < 0,05$). За даними науковців, у хворих на діабет 2 типу підвищення рівня нітротирозину

асоціювалось зі зниженням показників антиоксидантного захисту [214]. Враховуючи вищенаведені дані, логічно припустити, що дана категорія пацієнтів потребує призначення препаратів із антиоксидантними властивостями.

Проаналізовано рівні нітротирозину у всіх хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності діабетичної полінейропатії. У пацієнтів з діагностованою полінейропатією концентрація маркеру дорівнювала 44,3 (14,4; 59,7) нмоль/мл. У пацієнтів без полінейропатії півень нітротирозину становив 14,5 (11,0; 39,3) нмоль/мл ($p=0,01$). Нітрозативний стрес впливає на усі типи клітин периферичної нервової системи та призводить до зниження перфузії нерву [215]. А його інгібування призводить до зменшення проявів полінейропатії у експериментальних дослідженнях [216].

Також виявлено негативний вплив нітротирозину на МЩКТ. Найбільше підвищення рівня нітротирозину діагностовано у групі пацієнтів із зниженням Т-індексу (остеопенія, ОП) за трьома кістками (фаланга, променева та великогомілкова кістки) у 3,8 раза у порівнянні з групою з нормальною МЩКТ ($p<0,01$). За даними науковців відомо, що збільшення продукції оксиду азоту приводить до зниження МЩКТ за рахунок убування активності остеобластів та зростання кількості остеокластів [133]. Підвищений ризик переломів у пацієнтів з ЦД 2 типу може бути обумовлений накопиченням кінцевих продуктів глікозування у поперечних зшивках колагену, які ініціюють розвиток ОС та дисбаланс у кістковому ремоделюванні [217, 218].

Вивчення стану кісткової тканини повинно бути комплексним та включати оцінку маркерів кісткового обміну. Аналіз показників кісткового метаболізму у нашому дослідженні виявив, що у осіб з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали у промисловому регіоні мало місце статистично достовірне зниження рівня ОК на 44 %, ДПД на 24 %, ПТГ на 28 % у порівнянні з пацієнтами 3 групи ($p<0,05$). У порівнянні з особами 2 групи, ОК та ДПД були вірогідно нижчими у 1 групі пацієнтів на 8,5 % та

17 % відповідно ($p < 0,05$). Вищенаведені дані свідчать про уповільнення у хворих на ЦД 2 типу та ОП метаболічних процесів у кістковій тканині. У дослідженнях інших науковців також було зареєстровано зниження концентрації ОК у даної категорії хворих [219, 220, 221]. Гіперглікемія стимулює продукцію активних форм кисню, які можуть знижувати остеобластогенез через підвищення секреції склеростину та блокування Wnt-шляху [222, 223, 224].

Останні літературні дані вказують, що ОК приймає участь у регуляції гомеостазу глюкози. У дослідженні Urano T. et al. (2018), виявлено негативну кореляцію ОК з глікованим гемоглобіном у жінок без діабету. Зниження його рівня $> 6,1$ нг/мл було фактором ризику розвитку ЦД 2 типу [225].

Проте, у літературі залишається дискусійним питання щодо змін показників кісткової резорбції. Так, за даними мета-аналізу, кісткова резорбція у хворих на ЦД 2 типу може як підвищуватися, так і знижуватися [217]. За результатами нашого дослідження у хворих 1 групи рівень ДПД був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів 3 групи. Отримані дані можна, зокрема, пояснити негативним впливом кінцевих продуктів глікозування на експресію ліганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), який стимулює диференціацію остеокластів [226, 227].

Важливе значення для оцінки процесів кісткового обміну має також визначення рівня ПТГ, який регулює обмін кальцію та стимулює резорбцію [228]. У пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які мешкають у промисловому регіоні його рівень був на 28 % нижче, ніж у хворих 3 групи ($p < 0,05$). Отримані дані співпадають з результатами дослідження Yamamoto M. et al. (2012). У групі хворих на ЦД 2 типу зафіксовано зниження ПТГ порівняно із здоровими особами. Низьку його секрецію можна, зокрема, пояснити низьким кістковим обміном у даної категорії пацієнтів [229]. Проте, у роботі A. Shu. et al. (2012), не виявлено вірогідних відмінностей за показником ПТГ у хворих на ЦД 2 типу, порівняно із здоровими особами [230].

Кальцитонін є фізіологічним антагоністом ПТГ та у високих концентраціях знижує споживання глюкози м'язовою та жировою тканинами, сповільнює секрецію інсуліну, призводить до порушення толерантності до вуглеводів [231]. Незважаючи на вірогідне зниження ПТГ у осіб 1 групи, рівень кальцитоніну істотно не змінювався. Дослідження його концентрації у хворих на ЦД 2 типу є поодинокими та не відрізняється у порівнянні із здоровими особами [77]. Логічно припустити, що у пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП концентрація кальцитоніну у сироватці крові може не відповідати змінам кісткового метаболізму.

У пацієнтів з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживають у промисловому регіоні рівень ОК, ДПД були вірогідно нижчими, а рівень глікованого гемоглобіну, глюкози та індексу НОМА були достовірно вищими у порівнянні з пацієнтами з ізольованим діабетом. Одним із етіологічних чинників впливу на кісткову тканину є інсулінорезистентність. У нашому дослідженні виявлено негативний кореляційний зв'язок показників денситометрії з індексом НОМА. За даними Verroken C. et al. (2016), індекс НОМА також мав негативну асоціацію з МЩКТ кортикального та трабекулярного шару променевої і великогомілкової кісток [226]. У дослідженні Shin D. et al. (2014), у яке залучено 3113 чоловіків, виявлено, що підвищення інсулінорезистентності підвищувало ризик розвитку остеопенії та ОП [232.]. Проте, патогенетичні механізми впливу інсуліну на кісткову тканину у хворих на ЦД 2 типу на сьогодні залишаються суперечливими. За даними експериментальних досліджень, зниження МЩКТ може пояснюватися виникненням інсулінорезистентності саме у кістковій тканині [233].

У нашому дослідженні, у пацієнтів із недостатнім вуглеводним контролем рівень ОК на 12 %, а ДПД - на 17 % були нижчими у порівнянні із пацієнтами з рівнем глікованого гемоглобіну до 7,5 %. Отримані дані також підтверджуються наявністю достовірного взаємозв'язку за даними регресійного аналізу, ОК та ДПД з концентрацією глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД 2 типу. Виявлені результати окреслюють важливість його

контролю, як одного з факторів прогресування зниження МЩКТ та кісткового дисметаболізму. Більш того, за даними Kanazawa I. et. al., зниження рівня глікованого гемогобіну у хворих на ЦД 2 типу супроводжується підвищенням концентрації ОК, а відповідно поліпшенням процесів кісткоутворення [234]. У роботі Tanaka K. et al. (2015) показано, що саме високі концентрації глюкози та накопичення кінцевих продуктів глікозування пригнічують формування кісткової тканини, за рахунок підвищення секреції склеростину в остеocyтах та впливу на експресію RANKL. Разом ці процеси призводять до низького кісткового обороту [235].

У нашому дослідженні зростання концентрації нітротирозину асоціювалося зі зниженням рівня ОК та ДПД у хворих на ЦД 2 типу. За даними літератури, високі концентрації пероксинітриту можуть призводити до апоптозу остеокластів та знижувати їх активність через блокування активності катепсину К, який відіграє ключову роль у кістковій резорбції та деградації колагену [236].

Підвищення концентрації 8-гідроксигуаніну асоціювалося зі збільшенням тривалості ЦД 2 типу, інсулінорезистентності, зниженням ДПД та Т-індексу на променевої кістці у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали у промисловому регіоні. Наявність тісного взаємозв'язку між кістковим метаболізмом та показниками ОС вказує на важливість пошуку препаратів з антиоксидантними властивостями для лікування даної категорії хворих.

З метою визначення незалежних факторів розвитку ОП у хворих на ЦД 2 типу був проведений ROC-аналіз. Встановлено, що у даній категорії хворих зростає ризик формування ОП при тривалості захворювання > 6 років, концентрації глікованого гемоглобіну $> 7,7$ %, індексу НОМА $> 9,9$ од та нітротирозину $> 32,5$ ммоль/мл ($p < 0,05$).

При вивченні показників кісткового обміну у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, яким до базисної терапії був призначений

тіотриазолін, виявлено вірогідне зниження кількості осіб, що мала пониження ОК з 84 % до 56 % ($\chi^2=8,68$; $p=0,032$).

При аналізі маркеру кісткової резорбції зареєстровано зниження відсотка пацієнтів, які мали підвищений ДПД з 56 % до 24 % ($\chi^2=4,02$ $p=0,044$) через 3 місяці лікування тіотриазоліном. Отже, додатковий прийом тіотриазоліну сприяв підвищенню остеосинтезу та зниженню резорбції кісткової тканини у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

При вивченні змін концентрації маркерів ОС встановлено статистично значуще зниження нітротирозину на 82 % ($p<0,05$) у групі пацієнтів, яким був призначений тіотриазолін. Також у даній категорії хворих зареєстровано зниження рівня 8 гідроксигуаніну на 51,8 % ($p<0,05$).

Позитивний вплив тіотриазоліну може пояснюватися його антиоксидантними властивостями – зниженням концентрації активних форм кисню (супероксидрадикалу і пероксинітриту) як за рахунок прямої взаємодії, так і за рахунок гальмування шляхів їх утворення [237]. За даними ряду досліджень було виявлено, що тіотриазолін зменшує окисну модифікацію білків, нуклеїнових кислот знижуючи концентрацію нітротирозину, 8-гідроксигуаніну, малонового альдегіду [238].

У літературі ми не знайшли дані щодо корекції ОС тіотриазоліном у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП. Проте, є дані щодо позитивного впливу на показники ОС та кісткову тканину вітамінізованої оливкової олії вітамінами D3, K1 та B6, яка використовувався у якості антиоксиданту. При прийомі на протязі 1 року даної речовини достовірно знижувались маркери ОС, підвищувалися показники антиоксидантного захисту та покращувалась МЩКТ за показником T-індексу [38].

Ще одним підтвердженням позитивного впливу антиоксидантів на ОС та кісткову тканину є дослідження Sandukji A. et.al (2011), у результаті якого введення антиоксидантних вітамінів А, Е, С та селену пришвидшувало зростання кісток після тривалої фіксації, за рахунок підвищення рівня супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, лужної фосфатази та ОК [139].

За даними експериментальних досліджень, виявлено позитивний вплив антиоксидантного препарату «артишока» на кістковий метаболізм при нітритній, кадмієвій та поєднаній кадмієво-нітритній інтоксикації [140]. Вищенаведені дані підтверджують важливість призначення антиоксидантних препаратів для корекції оксидативного стресу та порушень кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

Отже, додавання тіотриазоліну до базисної терапії супроводжувалося вірогідним зниженням інтенсивності як ОС і кісткової резорбції так підвищенням кісткоутворення у хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП, які проживали в умовах промислового регіону. На підставі отриманих результатів та аналізу літературних даних, щодо властивостей тіотриазоліну, обґрунтована доцільність його застосування у базисній терапії хворих з поєднаним перебігом ЦД 2 типу та ОП.

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 кіскоутворення 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. IDF Diabetes Atlas, 9th edition [Internet]. International Diabetes Federation.2019.
https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/2019_IDF_Advocacy_guide.pdf.
2. Osteoporosis and Osteopenia Among Patients With Type 2 Diabetes Aged ≥ 50 : Role of Sex and Clinical Characteristics/ Hui Xu, Zhida Wang, Xuerui Li et al. *Journal of Clinical Densitometry*. 2020. Vol. 23. № 1. P. 29-36. DOI: 10.1016/j.jocd.2019.04.004.
3. Miyake H., Kanazawa I., Sugimoto T. Association of Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Vertebral Fractures with All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Calcif Tissue Int*. 2018. Vol. 102, N 1, P. 1-13. DOI: 10.1007/s00223-017-0324-x.
4. Lower baseline value and greater decline in BMD as independent risk factors for mortality in community dwelling elderly. KM. Kim, JH. Moon, SH. Choi et al. *Bone*. 2019. Vol. 121. P. 204-211. DOI: 10.1016/j.bone.2019.01.017.
5. Kurra S., Fink DA., Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014. Vol. 43, N 1. P.233-43. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.09.004.
6. Yamamoto M. Insights into bone fragility in diabetes: the crucial role of bone quality on skeletal strength. *Endocr J*. 2015. Vol. 62, N. 4. P.299-308. DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0129.
7. Yamaguchi T., Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *Endocr. J*. 2011. Vol. 58, N 8. P. 613-624. DOI: 10.1038/bonekey.2012.27.
8. Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Остеопороз у мужчин: состояние проблемы, факторы риска, диагностика, современные подходы к лечению. *Травма*. 2018. №5 (19). С. 5-19. DOI: 10.22141/1608-1706.5.19.2018.146639.

9. Гусова А. А. Влияние длительности, компенсации и поздних осложнений сахарного диабета на риск развития переломов. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. № 2. С. 57-66.
10. Age-related bone mineral density, osteoporosis rate and risk of vertebral fracture in mainland Chinese women with type 2 diabetes mellitus/ PF. Shan., XP. Wu., H. Zhang et al. *J Endocrinol Invest*. 2011. Vol. 34(3). P. 190-6. DOI: 10.3275/7239.
11. Vestergaard P. Diabetes and Osteoporosis – Cause for Concern? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014. Vol. 5, N. 53. DOI: 10.3389/fendo.2014.00053. (9)
12. Участь вітаміну D(3) у регулюванні окисного метаболізму печінки мишей за цукрового діабету/ Д. О. Лабудзинський, О. В. Зайцева, Н. В. Латишко та ін. *Ukr.Biochem.J.* 2015. № 3 (87). С. 75-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.15407/ubj87.03.075>.
13. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes/ K. Luc, A. Schramm-Luc, TJ. Guzik et al. *J Physiol Pharmacol*. 2019. Vol. 70(6). doi: 10.26402/jpp.2019.6.01.
14. Азизова Г.И., Дадашова А.Р., Амирова М.Ф. Биомаркеры оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2. *Universum: медицина и фармакология*. 2014. №6 (7). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-oksidativnogo-stressa-i-sostoyanie-antioksidantnoy-sistemy-pri-saharnom-diabete-tipa-2>.
15. Ишопина О. Г. Особенности метаболических изменений в крови пациенток с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста и степени компенсации углеводного обмена : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.01.04. Ростов-на-Дону, 2015. 26 с.
16. Association of Hemoglobin A1c, 1,5-Anhydro-D-Glucitol and Glycated Albumin with Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study/ Y. Kohata, M. Ohara, H. Nagaike et al. *Diabetes Ther*. 2020. Vol. 11(3). P. 655-665. DOI: 10.1007/s13300-020-00772-7.

17. Effect of induced hypoglycemia on inflammation and oxidative stress in type 2 diabetes and control subjects/ H. Kahal, A. Halama, A. Aburima, et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 4750. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61531-z>
18. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in postmenopausal osteoporosis/ Wu. Qian, Zhao-Ming Zhong, Ying Pan et al. *Medical Science Monitor*. 2015. Vol. 21. P. 2428–2432. DOI: 10.12659/MSM.894347.
19. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women/ T. Sharma, N. Islam, J. Ahmad et al. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 19(4). P. 491-7. DOI: 10.4103/2230-8210.159053.
20. Evaluation of oxidative stress parameters and urinary deoxypyridinoline levels in geriatric patients with osteoporosis/ M. Demir, T. Ulas, A. Tutoglu et al. *J Phys Ther Sci*. 2014 Vol. 26, N. 9. P. 1405-9. DOI: 10.1589/jpts.26.1405.
21. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis/ C. Cervellati, G. Bonaccorsi, E. Cremonini et al. *Biomed Res Int*. 2014. Vol. 20, N. 14. DOI: 10.1155/2014/569563.
22. Половые различия возрастной динамики минеральной плотности костной ткани у жителей Карелии/ И.Г. Пашкова, И.В. Гайворонский, М.Г. Гайворонская и др. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье"*. 2015. № 1. С. 87-92.
23. Ambient (outdoor) air quality and health. World Health Organization. 2016. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs313/en/>.
24. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective/ J. Lelieveld, A. Pozzer, U. Pöschl et al. *Cardiovascular Research*. 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa025>.
25. Головецька В.П. Статистичний збірник Запорізької області за 2014 рік. Запоріжжя. Головне управління статистики у Запорізькій області. 2015. С. 459.
26. Резолюція засідання «круглого столу» на тему: «Цукровий діабет. Міжнародний досвід. Проблеми та можливості і Україні». Комітет з питань

охорони здоров'я. Верховна рада України.
<http://komzdrav.rada.gov.ua/uploads/documents/30887.pdf>.

27. Clodhna E. Murray, Cynthia M. Coleman. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 19. DOI: 10.3390/ijms20194873.

28. Kurra S., Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011. Vol. 27(5). P. 430-5. DOI: 10.1002/dmrr.1197

29. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П. Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматологічними хворобами як основа концепції лікування. Частина 1. Системний вторинний остеопороз. Роль глюкокортикоїдів. Інші чинники розвитку. *Український медичний часопис*. 2011. №3 (83). С. 43-50.

30. Ensrud KE, Crandall CJ. Osteoporosis. *Ann of Intern Medicine*. 2017. Vol. 167(3). P. 17-32. DOI: 10.7326/AITC201708010.

31. Lower baseline value and greater decline in BMD as independent risk factors for mortality in community dwelling elderly/ KM. Kim, JH. Moon, SH. Choi et al. *Bone*. 2019. P 121:204-211. DOI: 10.1016/j.bone.2019.01.017.

32. Исмаилов С.И., Ходжамбердиева Д.Ш., Рихсиевна Н.Т. Остеопороз и низкоэнергетические переломы шейки бедра как осложнение различных эндокринных заболеваний (обзор литературы). *International journal of endocrinology*. 2013. № 5(53). С.113-120.

33. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Затверджено президією асоціації ревматологів України 10.06.2009 р. *Український ревматологічний журнал*. 2009 № 3 (37). С.23-39.

34. Рейнберг, С. А. Пибаетова, М. А.; Дуванская М. К. "Остеопороз – «безмолвная эпидемия»." *Медицина: Прошлое. Настоящее. Будущее: Материалы Межрегиональ* (2017): Остеопороз как медико-социальная проблема. *Формирование гуманитарной среды в вузе: инновационные*

образовательные технологии. Компетентностный подход. 2018. № 1. С. 153-158

35. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2018. Vol. 29, N 8. P.1721-1736. DOI: 10.1007/s00198-018-4532-7.

36. Щубелка Х.М., Олексик О.Т., Ганич Т.М. Стан кісткової тканини при цукровому діабеті 1 та 2 типу. *Проблеми ендокринної патології*. 2018. №2, С.31-38.

37. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study/ L. Oei, MC. Zillikens, A. Dehghan et al. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36(6), P. 1619–1628. DOI:10.2337/dc12-1188.

38. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies/ Ma La, L. Oei, L. Jiang et. *Eur J Epidemiol*. 2012. Vol. 27(5), P. 319-32. DOI: 10.1007/s10654-012-9674-x.

39. Шишкова В.Н. Остеопороз и остеопатии обзоры ожирение и остеопороз. *Остеопороз и остеопатии*. 2011. № 1, С 21-26.

40. Relationship between Body Mass Index and T-Scores of Bone Mineral Density in the Hip and Spine Regions among Older Adults with Diabetes: A Retrospective Review/ AF. Hariri, MN. Almatrafi, AB. Zamka et al. *J Obes*. 2019. Vol. 22. DOI: 10.1155/2019/9827403.

41. Reid IR. Relationships between fat and bone/ Reid IR. *Osteoporos Int*. 2008. Vol. 19, N. 5, P. 595–606. DOI: 10.1007/s00198-007-0492-z.

42. Upadhyay J., Farr OM., Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism*. 2015 Vol. 64, N 1, P. 105-13. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.021.

43. Miyake H., Kanazawa I., Sugimoto T. Decreased Serum Insulin-like Growth Factor-I is a Risk Factor for Non-vertebral Fractures in Diabetic Postmenopausal Women. *Intern Med*. 2017. Vol. 56, N 3, P. 269–273. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7416 PMID: PMC5348449.

44. Loss of insulin receptor in osteoprogenitor cells impairs structural strength of bone/ K. Thrailkill, RC. Bunn, C. Jr. Lumpkin et al. *J Diabetes Res.* 2014. doi: 10.1155/2014/703589.
45. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes/ S.Yaturu, S. Humphrey, C. Landry et al. *Med Sci Monit.* 2009. Vol. 15, N 1.
46. Decreased Bone Mineral Density at the Femoral Neck and Lumbar Spine in South Indian Patients with Type 2 Diabetes/ PG. Mathen, MM. Thabah, B. Zachariah et al. *J Clin Diagn Res.* 2015. Vol. 9, N 9. P.08-12. DOI: 10.7860/JCDR/2015/14390.6450.
47. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes/ Yijun Zhou, Yan Li, Dan Zhang et al. *PlumX Metrics.* 2010. Vol. 90, N 3. P.231-374. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.09.013>
48. Liu DM, Mosialou I, Liu JM. Bone: Another potential target to treat, prevent and predict diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Vol. 20, N 8. P. 1817-1828. DOI: 10.1111/dom.13330.
49. Остеопороз: вплив віку, статі, ожиріння та цукрового діабету/ О.С. Ларін, М.Л. Кирилюк, О.Е. Третяк, та ін. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2014. №1. С. 3-14.
50. Possible roles of insulin signaling in osteoblasts/ SN. Pramojane, M. Phimphilai, N. Chattipakorn et al. *Endocr Res.* 2014. Vol. 39(4), P. 144-51. DOI: 10.3109/07435800.2013.879168.
51. Insulin and bone health in young adults: The mediator role of lean mass/ A. Torres-Costoso, DP. Pozuelo-Carrascosa, C. Álvarez-Bueno et al. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0173874.
52. Klein GL. Insulin and bone: Recent developments. *World J Diabetes.* 2014. Vol. 5, N 1, P. 14-6. DOI: 10.4239/wjd.v5.i1.14.
53. Insulin Resistance Is Associated With Smaller Cortical Bone Size in Nondiabetic Men at the Age of Peak Bone Mass /C. Verroken, HG. Zmierczak, S.

Goemaere et al. *Clin Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 102. N 6. P. 1807-1815. DOI: 10.1210/jc.2016-3609).

54. Метаболічні маркери остеосинтезу на тлі прогресуючого перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих похилого віку/ А.В.Ковальчук, В.В.Корпачев, О.В.Корпачева-Зінич та ін. *Внутрішні хвороби.* 2015. №2. С. 147-153.

55. Активні форми кисню в патогенезі ангіопатій при цукровому діабеті 2-го типу/ В.В. Гнатів, Х.С. Демчак, О.М. Бабуленко. *Медична і клінічна хімія.* 2013. №15 (1). С. 145-149.

56. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е. Низкотравматичные переломы и костное ремоделирование при сахарном диабете 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2017. № 3 (14). С.11-18. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet2017311-18>

57. Al-Hariri M. Sweet Bones: The Pathogenesis of Bone Alteration in Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016. DOI: 10,1155 / 2016/6969040

58. Диабетическая нефропатия/ И.Е. Смирнов, А.Г. Кучеренко, Г.И. Смирнова и др. *Российский педиатрический журнал.* 2015. Том 18, №4. С.43-50. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diabeticheskaya-nefropatiya>.

59. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes?/ D. Shehab, K. Al-Jarallah, OA. Mojiminiyi et al. *Diabet Med.* 2012. Vol. 29, N 1. P. 43–9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03510.x.

60. Vitamin D and neuropathy. Z. Putz, T. Martos, N Németh et al. *Orv Hetil.* 2013. Vol. 154, N 51. P.2012-5. DOI: 10.1556/OH.2013.29769.

61. Bipradas Roy. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. *World J Diabetes.* 2013. Vol. 4, N 4. P. 101–113. DOI: 10.4239/wjd.v4.i4.101.

62. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes/ AV. Schwartz, E. Vittinghoff, DC. Bauer et al. *JAMA.* 2011. Vol. 305, N 21. P. 2184-92. DOI: 10.1001/jama.2011.715.

63. Change in hip bone mineral density and risk of subsequent fractures in older men/ PM. Cawthon et al. *J Bone Miner Res.* 2012. Vol. 27, N 10. P. 2179-88. DOI: 10.1002/jbmr.1671.
64. Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a populationbased study/ LJ. Melton, CL. Leibson, SJ. Achenbach et al. *Bone Miner Res.* 2008. Vol. 23, N 8. P. 1334–1342. DOI: 10.1359/jbmr.080323.
65. Poiana C., Capatina C. Osteoporosis and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019. Vol. 15(2). P. 231-236. DOI: 10.4183/aeb.2019.231.
66. Valkusz Z. Diabetes and osteoporosis. *Orv Hetil.* 2011. Vol. 152(29). P. 1161-6. DOI: 10.1556/OH.2011.29154.
67. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med.* 2018. Vol. 283(2). P. 140-153. doi: 10.1111/joim.12725.
68. Increased risk of osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: a three-year longitudinal study with phalangeal QUS measurements. C. Neglia, N. Agnello, A. Argentiero et al. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014. Vol. 28, N 4. P. 733-41.
69. Diabetes, Diabetic Complications, and Fracture Risk/ L. Oei, F. Rivadeneira, MC. Zillikens et al. *Curr Osteoporos Rep.* 2015. Vol. 13, N 2. P. 106-15. DOI: 10.1007/s11914-015-0260-5.
70. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin d and anti-osteoporosis medications. J. Body et al. *Биль. Суглоби. Скелет.* 2013. №2 (10). С. 11-20.
71. Rubin MR. Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep.* 2015. Vol. 13, N 3. P. 186-91. DOI: 10.1007/s11914-015-0265-0.
72. Эпигенетические аспекты остеопороза/ Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская и др. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2015. № 5(70). С. 541-548. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i5.1440>.

73. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. NK. Lee, H. Sowa, E. Hinoi et al. *Cell*. 2007. Vol. 130, N 3. P. 456-69. DOI:10.1016/j.cell.2007.05.047.

74. The effects of diabetes mellitus and diabetic nephropathy on bone and mineral metabolism in T2DM patients/ H. Chen, X. Li, R. Yue et al. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013. Vol. 100(2). P. 272-6. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.03.007

75. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus/ JS. Manavalan et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. Vol. 97(9). P.3240-50. DOI: 10.1210/jc.2012-1546

76. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women/ A. García-Martín, M. Cortés-Berdonces, I. Luque-Fernández et al. *Menopause*. 2011. Vol. 18, N 5. P. 537-41. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181f8565e.

77. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol/ G. De Pergola, V. Triggiani, N. Bartolomeo et al. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2016. Vol. 16, N 4. P. 270-275. DOI: 10.2174/1871530317666170106150756

78. Jakob Starup-Linde. Diabetes, Biochemical Markers of Bone Turnover, Diabetes Control, and Bone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013. Vol. 4, N 21. DOI: 10.3389/fendo.2013.00021.

79. Взаимосвязь маркеров ремоделирования костной ткани с минеральной плотностью костей у женщин с сахарным диабетом 2 типа, находящихся в постменопаузе/ В.В. Климонтов, О.Н. Фазуллина, А.П. Лысаков и др. *Сахарный диабет*. 2016. Том 19, № 5 С. 375-382.

80. Rubin MR Bone cells and bone turnover in diabetes mellitus. *Curr Osteoporos Rep*. 2015. Vol. 13, N 3. P. 186-91. DOI: 10.1007/s11914-015-0265-0.

81. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes/ R. Reyes-García, P. Rozas-Moreno, G. López-Gallardo et al. *Acta Diabetol*. 2013. Vol. 50, N 1 P. 47-52. DOI: 10.1007/s00592-011-0347-0.

82. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus/ DM. Cutrim, FA. Pereira, FJ. de Paula et. al.

Braz J Med Biol Res. 2007. Vol. 40, N 2. P. 221-7. DOI: 10.1590/s0100-879x2007000200008.

83. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015. Vol. 4. P. 180-3. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.

84. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014. Vol. 5, N 224. P. 164-75. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.10.016.

85. Kaludercic N, Deshwal S, Di Lisa F. Reactive oxygen species and redox compartmentalization. *Front Physiol.* 2014. Vol. 5, N 285. DOI: 10.3389/fphys.2014.00285.

86. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект/ И.С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н.А. Горчакова и др. 2014. *Український медичний часопис.* 2014. № 1 (99). С22-28.

87. Макурина Г.И. Нитрозирующий стресс при псориатической болезни в сочетании с эссенциальной гипертензией. Вестник проблем биологии и медицины 2015, №3. С. 159-165

88. Генделека Г.Ф. Антиоксидантна терапія альфа-ліпоевою кислотою (тіогама). *Международный эндокринологический журнал.* 2011. №5(37). С. 63-68.

89. Hirsch GE, Heck TG. Inflammation, oxidative stress and altered heat shock response in type 2 diabetes: the basis for new pharmacological and non-pharmacological interventions. *Arch Physiol Biochem.* 2019. Vol. 20. P. 1-15. DOI: 10.1080/13813455.2019.1687522.

90. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: avenues for a mechanistic-based therapeutic approach/ F. Folli, D. Corradi, P. Fanti et al. *Curr Diabetes Rev.* 2011. Vol. 7, N 5. P. 313-24. DOI: 10.2174/157339911797415585

91. Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuations in Patients With Type 2 Diabetes Role of dipeptidyl

peptidase-IV inhibition/ Maria Rosaria Rizzo et al. *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35, N 10. P. 2076-2082. DOI: 10.2337/dc12-0199.

92. Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*. 2011. Vol. 164, N 6. P. 899-904. DOI: 10.1530/EJE-11-0053.

93. Elevated urinary levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines, and 8-iso-prostaglandin F2 α as potential biomarkers of oxidative stress in patients with prediabetes/ M. Kant, M. Akış, M. Çalan et al. *DNA Repair (Amst)*. 2016. Vol. 48. P. 1-7. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.09.004.

94. Oxidative Stress, DNA Damage and DNA Repair in Female Patients with Diabetes Mellitus Type 2/ A. Grindel, B. Guggenberger, L. Eichberger et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0162082.

95. Занозина О.В. Возможности коррекции окислительного стресса у больных сахарным диабетом с помощью дибикора. *Фарматека*. 2010. № 16. С73-76.

96. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus/ de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G et al. *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14, N 2. P. 3265-84. DOI: 10.3390/ijms14023265.

97. 8-оксо-2'-дезоксигуанозин – биомаркер окислительного стресса/ Т.С. Невредимова Н.В. Мармий, Д.С. Есипов и др. *Химия и технология лекарственных препаратов и биологически активных соединений Вестник МИТХТ*. 2014. № 5(9). С.3

98. Горшунська, М. Ю. Оксидативний стрес у хворих на цукровий діабет 2 типу : зв'язок з характеристиками розвитку, прогресування та ускладнень (огляд літератури та власні результати). *Проблеми ендокринної патол.* 2012. № 3. С. 113-124.

99. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010. Vol. 31(3). P. 266-300. DOI: 10.1210/er.2009-0024

100. Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss/ Gloria Bonaccorsi, Isabella Piva, Pantaleo Greco et al. *Indian J Med Res.* 2018. Vol. 147, N 4. P. 341–351. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_524_18.
101. An evaluation of nitric oxide, folate, homocysteine levels and lipid peroxidation in postmenopausal osteoporosis/ V. Akpolat, HM. Bilgin, MY. Celik et al. *Adv Clin Exp Med.* 2013. Vol. 22(3). P. 403-9
102. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis/ C. Cervellati, G. Bonaccorsi, E. Cremonini et al. *Biomed Res Int.* 2014. DOI: 10.1155/2014/569563.
103. Circulatory Levels of RANKL, OPG, and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women With Normal or Low Bone Mineral Density/ FY. Azizieh, D. Shehab, KA. Jarallah et al. *Biomark Insights.* 2019. Vol. 19, N 14. DOI: 10.1177/1177271919843825.
104. The plasma antioxidant activity of superoxide dismutase enzyme in osteoporosis/ AA. Behfar, N. Sadeghi, MR. Oveisi et al. *Acta Medica Iranica.* 2008. Vol. 46, N 6. P. 441–6. DOI: 10.1186/1471-2474-8-124.
105. Antioxidant status in patients with osteoporosis: a controlled study/ OF. Sendur, Y. Turan, E. Tastaban et al. *Joint Bone Spine.* 2009. Vol. 76, N 5. P. 514-8. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.02.005.
106. Callaway DA, Jiang JX. Reactive oxygen species and oxidative stress in osteoclastogenesis, skeletal aging and bone diseases. *J Bone Miner Metab.* 2015. Vol. 33, N. 4. P. 359-70. DOI: 10.1007/s00774-015-0656-4.
107. Role of mitochondrial reactive oxygen species in osteoclast differentiation/ S. Srinivasan, A. Koenigstein, J. Joseph et al. *Ann N Y Acad Sci.* 2010. Vol. 1192, N 1. P. 245–252. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05377.x 2010;1192(1):245–252.).
108. Tanaka S. RANKL-Independent Osteoclastogenesis: A Long-Standing Controversy. *J Bone Miner Res.* 2017. Vol. 32, N 3. P. 431-433. DOI: 10.1002/jbmr.3092.

109. Higher Urinary Levels of 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine Are Associated with a Worse RANKL/OPG Ratio in Postmenopausal Women with Osteopenia/ C. Cervellati, A. Romani, E. Cremonini et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. DOI:10.1155/2016/6038798.

110. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression/ T. Nakashima, M. Hayashi, T. Fukunaga et al. *Nature Medicine*. 2011. Vol. 17, N 10. P. 1231–1234. DOI: 10.1038/nm.2452.

111. Evaluation of oxidative stress parameters and urinary deoxypyridinoline levels in geriatric patients with osteoporosis/ M. Demir, T. Ulas, A. Tutoglu et al. *Journal of Physical Therapy Science*. 2014. Vol. 26, N 9. P. 1405–1409. DOI: 10.1589/jpts.26.1405.

112. Advanced Oxidation Protein Products as a Novel Marker of Oxidative Stress in Postmenopausal Osteoporosis/ Qian Wu, Zhao-Ming Zhong, Ying Pan et al. *Medical science monitor*. 2015. Vol. 21. P. 2428–2432. DOI: 10.12659/MSM.894347.

113. Брязкало В.В. Стан навколишнього середовища та його вплив на захворюваність населення України на національному рівні спостереження за результатами комп'ютерно-аналітичної системи «Медкопортал» розробленої в ДУ «ІГМЕ ім. ОМ Марзєєва АМНУ». *Гігієна населених місць*. 2011. № 58. С. 421-429.

114. Нагорная Н.В., Четверик Н.А. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. *Журнал «здоровье ребенка»*. 2010. № 2(23).

115. Грузєєва Т.С. Вплив екологічних чинників на формування глобального тягаря хвороб. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*. 2010. № 27. С. 167-138.

116. Зебіно Д.Д. Екологічна патологія: проблема превентивної медицини. *Превентивна медицина*. 2010. № 1 (67). С. 87-90.

117. Rappaport SM, Smith MT. Epidemiology. Environment and disease risks. *Science*. 2010. Vol. 330(6003). P. 460-1. doi: 10.1126/science.1192603.

118. Does air pollution trigger infant mortality in Western Europe?/ A case-crossover study/ H. Scheers, SM. Mwalili, C. Faes et al. *Environ Health Perspect.* 2011. Vol. 119(7). P. 1017-22. DOI: 10.1289/ehp.1002913.

119. Placental Nitrosative Stress and Exposure to Ambient Air Pollution During Gestation: A Population Study/ ND. Saenen, K. Vrijens, BG. Janssen et al. *Am J Epidemiol.* 2016. Vol. 184(6). P. 442-9. DOI: 10.1093/aje/kww007.

120. Щорічник стану забруднення атмосферного повітря на території України за даними державної системи спостережень гідрометслужби за 2010 рік. К.:ЦГО. 2011. 68 с.

121. Сніжко С.І., Шевченко О.Г. Урбометеорологічні аспекти забруднення атмосферного повітря великого міста. К. : Обрії. 2011. 297 с.

122. Профессиональные остеопатии. В.В. Косарев, С.А. Барабанов, А.Ф. Вербовой и др. «*Новости медицины и фармации*». 2011 №17 (386).

123. Головешка В.П. Довкілля області за 2014 рік. *Статистичний збірник*. Головне управління статистики у Запорізькій області. 2015 р.

124. Гребняк, М. П., Таранов, В. В. Экологические угрозы здоровью населения в результате индустриализации. *Оңтүстік қазақстан мемлекеттік фармацевтика академиясы хабаршы.* 2017. №1(78). С. 71-75.

125. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health.* 2012. DOI: 10.1155/2012/472751.

126. Хопта Н.С. Вплив солей кадмію та нітритів на метаболізм у кістковій тканині : автореф. дис. к. біол. наук : 03.00.04. Івано-Франківськ, 2015. С. 13.

127. Білецька Є.М., Онул Н.М., Калінічева В.В. Порівняльна оцінка біопротекторної дії цинку в органічній та неорганічній формі на остеотропність свинцю в експериментальних умовах. *Журнал Медичні перспективи.* 2016. № 4. С. 123-129.

128. Левицкая У.С., Кривко Ю.Я., Крикун Е.Н. Показатели минеральной плотности костной ткани у лиц прикарпатья в зависимости от

возрастных, половых и конституциональных особенностей. *Научные ведомости. Серия медицина и фармация*. 2013. №18 (161). С. 109 – 113.

129. Genetic determinants of dietary antioxidant status. Da Costa LA, García-Bailo B, Badawi A, et al. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012. №108. P. 179-200. DOI: 10.1016/B978-0-12-398397-8.00008-3.

130. Пастушкова Е.В. Анализ связи возникновения оксидативного стресса с экологической обстановкой на примере свердловской области. *Scientific review. biological sciences*. 2016. №6. С.53.

131. Фаламеева О.В., Садовой М.А., Храпова Ю.В. Влияние техногенных факторов на возникновение и прогрессирование остеопороза: экспериментальное моделирование. *Хирургия позвоночника*. 2008. № 2. С. 73–79.

132. Жданова-Заплесвичко И. Г., Землянова М. А., Пескова Е. В. Оценка нарушений биохимических показателей состояния костной ткани у детей в условиях аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов в зоне влияния предприятия по производству алюминия. *Биология*. 2017. № 2. С.216-221.

133. Сорокин, Б. В., Костенко В.А. Характер ремоделирования костей при воспроизведении экспериментального остеопороза при хронической интоксикации нитрата натрия. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013. № 4(44). С. 74-77.

134. Поворознюк В.В., Вайда В.М., Дзерович Н.І. Вікові та статеві особливості частоти переломів стегнової кістки у населення закарпатської області. *"Пробл. старения и долголетия"*. 2010. № 1. С. 99—106.

135. Алексеева Л.Л., Лазаренко В.П. Диабетическая ретинопатия в структуре осложнений сахарного диабета в Якутии. *Вестник северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова*. 2010. № 3(7). с. 57-60.

136. Фархутдинов И. М., Фархутдинова Л. М., Суфияров Р. С. Региональные геологические факторы и сахарный диабет. *Известия ТПУ*. 2016. №3 (327). С. 38-46.

137. Ауссі Гозан Саїд. Особливості розвитку системної запальної відповіді при глюкокортикоїдному остеопорозі та обґрунтування її корекції теріпарідом : автореф. дис. ... к.мед. наук : 14.03.04. Донецьк, 2010. С. 20.

138. Effect of 1-year dietary supplementation with vitaminized olive oil on markers of bone turnover and oxidative stress in healthy post-menopausal women/ L. Mazzanti, M. Battino, L. Nanetti et al. *Endocrine*. 2015. Vol. 50. № 2. P. 326-34. DOI: 10.1007/s12020-015-0529-6.

139. Oxidative stress and bone markers in plasma of patients with long-bone fixative surgery: Role of antioxidants/ A. Sandukji ea al. *Human & Experimental Toxicology*. 2011. Vol. 30(6). - P. 435–442.

140. Хопта Н.С. Застосування препарату «артишока екстракт-здоров'я» для корекції порушень кісткового метаболізму за умов дії ксенобіотиків. *Клінічна та експериментальна медицина*. 2010. №4(90). С.161-165.

141. Горшков И.П., Волынкина А.П. Применение антиоксидантов в лечении больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической полинейропатией. *Врач-астирант*. 2011. Том 49. № 6. С. 483-490.

142. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус и дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа. *«Ремедиум»*. 2010. Сентябрь. С. 30-31.

143. Горшков И.П., Волынкина А.П. Цитопротекторная терапия препаратами а-липоевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Доктор.ру*. 2014. № 6-1 (94). С. 41-45.

144. Порівняльна ефективність тіотриазоліну та триметазидину у комплексному лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги II–III функціонального класу / В.К. Ташук та ін. *Международный эндокринологический журнал*. 2014. № 7(63). С. 116-120.

145. Антиишемическая эффективность тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца (результаты рандомизированного плацебо-

контролируемого исследования)/ В.А. Визир и др. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 15(335). [http:// www.mif-ua.com/archive/article/13470](http://www.mif-ua.com/archive/article/13470).

146. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечнососудистой патологии/ И.А. Мазур, Н.А. Волошин, В.А. Визир, и др. Запорожье : Печатный мир 2011, 303 с.

147. Мамчур, В. И. Отчет о доклиническом исследовании таблеток «Тиотриазолин» по 0,1 г (хроническая токсичность). Днепропетровск, 2010. 91 с.

148. Ташук, В. К. Тиотриазолин в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST: результаты открытого сравнительного международного многоцентрового исследования. *Новости медицины и фармации*. 2014, №20 (1).

149. Приходько В.Ю. Метаболическая терапия в клинической практике: выбор оптимального препарата/ В.Ю. Приходько, И.Р. Микропуло, Н.А. Масленникова. *Сучасні препарати та технології*. 2011. №1 (77). С.80-85.

150. Тиотриазолин в лечении и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы : монография/ Н.А. Волошин, И.А. Мазур, И.Н. Волошина, М.И.Загородный и др. 2015. 359 с.

151. Тіотриазолін: квантово-хімічні, фармакологічні властивості, ефективність у комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії. Чекман І.С. та ін. *Запорожський медичинський журнал*. 2010. № 5(12). С. 202-206.

152. Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца/ Е.А. Каргашова, А.А. Кастанаян, М.И. Нажева и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016. № 15(3). С. 25-29.

153. Ташук, В. К., Солобюкова, Н. А., Макаров, А. А. Метаанализ эффективности и безопасности применения лекарственного средства Тиотриазолин® при остром коронарном синдроме. *Артериальная гипертензия*. 2015. №6 (44).

154. Pityk MI., Liskevych II. Dynamics of endothelial function and markers of hypoxia in children with the facial nerve palsy during treatment. *Lik Sprava*.2013. № 7. P. 53-7.

155. Circulating Sclerostin Levels and Bone Turnover in Type 1 and Type 2 Diabetes/ L. Gennari, D. Merlotti, R. Valenti, et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97. P. 1737–1744.

156. Наказ МОЗ України : "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу" від 21.12.2012 № 1118.

157. Наказ МОЗ України : Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія" від 12.10.2006 № 676.

158. Official Positions of The International Society for Clinical Densitometry – 2015. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://iscd.app.box.com/v/OP-ISCD-2015-Adult>.

159. Головач І. Ю. "Ризендронат в лікуванні остеопорозу: фармакологічний профіль, клінічна ефективність, переносимість і безпечність." *Літопис травматології та ортопедії*. 2012. № 1-2. С. 174-178.

160. Савченкова, Л. В., Д. А. Филатов, Белоусова И. П. "Клиническая фармакология титотриазолина (обзор литературы)." *Український медичний альманах*. 2008. № 11.С. 212-217.

161. Портативний ультразвуковий кістковий денситометр Omnisense 7000. Керівництво для користувача. [Електронний ресурс] <https://www.beamed.com/wp-content/uploads/2017/05/Multi-site-international.pdf>

162. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. AV. Schwartz, E. Vittinghoff, DC. Bauer et al. *JAMA*. 2011. Vol. 305, N 21/ P. 2184-92. DOI: 10.1001/jama.2011.715. (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>).

163. Украинская версия frax: от создания к валидации/ В.В. Поворознюк, Н.В. Григор'ева, J.A. Kanis ea al. БСП. 2016. №3 (23).

164. Edwards BJ. Osteoporosis Risk Calculators. *J Clin Densitom.* 2017. Vol. 20, N 3. P. 379-388. DOI: 10.1016/j.jocd.2017.06.024.

165. Барна О. М., Головач І. О., Погребняк О. О. Оцінка стану кісткової тканини за показниками УЗ денситометрії у віковому аспекті (дослідження СКЕЛЕТ). *Ліки України* 2017. №8 (214). С. 65-70.

166. Кривенко В.І., Бородавко О.І. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини у мешканців промислового регіону. *East Eur. Sci. J.* 2019. N. 10 (50). P. 14-18.

167. 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 медичний вісник.* 2019. № 1 (89). С. 47-52.

168. 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.

169. Бородавко О. І., Качан І. С. Поширеність порушень щільності кісткової тканини у осіб працездатного віку, які постійно проживають в промислового регіоні. *Медицина ХХІ сторіччя* : матеріали 78-го наук. мед. конгресу студентів та молодих вчених (м. Краматорськ, 19-20 трав. 2016 р.). С. 77–78.

170. 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.

171. 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 квітня 2017 року) Матеріали науково-практичної конференції – Суми 2017. С. 223.

172. Лучак М. В. Маркери ранніх стадій ушкодження гепатобіліарної системи у дітей, які проживають в регіонах з різним характером забруднення довкілля : дис. ... канд. мед.наук : 14.01.10. Львів, 2016. 176 с.

173. Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. Baek KH1, Oh KW, Lee WY. et al. *Calcif Tissue Int.* 2010. Vol. 87(3). P. 226-35. DOI: 10.1007/s00223-010-9393-9.

174. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018. Vol. 108. P. 656-662. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.

175. Ahsan H. 3-Nitrotyrosine: A biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmunogenic conditions. *Hum Immunol.* 2013. Vol. 74(10). P. 1392-9. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.06.009/

176. The Impact of High-Fat Diet on Mitochondrial Function, Free Radical Production, and Nitrosative Stress in the Salivary Glands of Wistar Rats/ Zalewska A., Ziembicka D., Żendzian-Piotrowska M. et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2019. Vol. 4. DOI: 10.1155/2019/2606120.

177. Peroxynitrite: From interception to signaling/ B. Speckmann, H. Steinbrenner, T. Grune et al. *Arch Biochem Biophys.* 2016. Vol. 1, N 595. P. 153-60. DOI: 10.1016/j.abb.2015.06.022.

178. Pesta D., Roden M. The Janus Head of Oxidative Stress in Metabolic Diseases and During Physical Exercise. *Curr Diab Rep.* 2017. Vol. 17(6). P. 41. DOI: 10.1007/s11892-017-0867-2.

179. 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.

180. Kryvenko V. I. Borodavko O. I. Oxidative stress features in patients with combined course of type 2 diabetes mellitus and osteoporosis residing in anthropogenic pressure conditions. *Zaporozhye medical journal*. 2019. № 2 (113). P. 182-186.

181. 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»: мат. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 26-27 жовт. 2017 р.). С.32

182. 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»: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участ. (м. Харків, 24 трав., 2018 р.). С.96.

183. 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. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, «Ендокринна патологія у віковому аспекті»: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участ. (м. Харків, 22 - 23 лист. 2018 р.). С.96.

184. Diabetes, collagen, and bone quality. M. Saito, Y. Kida, S. Kato et al. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2014. Vol. 12. P. 81–188. doi: 10.1007/s11914-014-0202-7.

185. Role of Galectin-3 in Bone Cell Differentiation, Bone Pathophysiology and Vascular Osteogenesis. C. Iacobini, C.B. Fantauzzi, G. Pugliese et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2481. doi: 10.3390/ijms18112481.

186. Кривенко В.І., Бородавко О.І. Стан кісткового метаболізму в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. *Патологія*. 2018. №3. С. 341-345.

187. Кривенко В.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.

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

189. 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.

190. 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.

191. 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»* : мат. наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 11-12 жовт. 2018 р.). С. 10-11.

192. 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»* : збірн. тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 13-17 трав. 2019 р.). С.36.

193. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. García-Hernández A., Arzate H., Gil-Chavarría I., et al. *Bone*. 2012. Vol. 50. P. 276–288. DOI: 10.1016/j.bone.2011.10.032.

194. Каюмов У.К. Новые перспективы применения тиаотриазолина в общеврачебной практике. *Запорожский медицинский журнал*. 2010. № 5(12). С. 34-36.

195. Кривенко В.І., Бородавко О.І. Динаміка показників оксидативного стресу та кісткового метаболізму на тлі терапії тиаотриазоліном 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.

196. 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.

197. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. Y. Fan, F. Wei, Y. Lang et al. *Osteoporos. Int*. 2016. Vol. 27. P. 219–228. DOI: 10.1007/s00198-015-3279-7.

198. Retzepi M., Donos N. The effect of diabetes mellitus on osseous healing. *Clin. Oral Implant. Res*. 2010. Vol. 21. P. 673–681. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2010.01923.x.

199. Norris R., Parker M. Diabetes mellitus and hip fracture: a study of 5966 cases. *Injury*. 2011. Vol. 42. P. 1313–1316. DOI: 10.1016/j.injury.2011.03.021.

200. IOF compendium of osteoporosis. 2019. 92 P. <http://share.iofbonehealth.org/WOD/Compendium/2019-IOF-Compendium-of-Osteoporosis-PRESS.pdf>.

201. Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update. Bouzid MA, Filaire E, McCall A, et al. *Sports Med*. 2015. Vol. 45, N 9. P. 1245-1261. DOI: 10.1007/s40279-015-0348-1.

202. Минеральная плотность костной ткани позвоночника и бедренной кости у женщин разного возраста Донецкой области/ В.В. Поворознюк, Ф. В. Климовицкий, Н. И. Дзерович и др. *Проблемы старения и долголетия*. 2013. № 1 (22). С. 77—85.

203. Sundeep Khosla. Update in Male Osteoporosis/ Sundeep Khosla. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 95(1). P. 3–10.

204. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Креслов Э.О. Сучасний погляд на проблему остеопорозу у чоловіків в Україні. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2012. №2.

205. Bukowska-Damska A., Skowronska-Jozwia E., Peplonska B. Night shift work and osteoporosis: evidence and hypothesis. *Chronobiol Int.* 2019. Vol. 36, N 2. P171-180. DOI: 10.1080/07420528.2018.1528553.

206. Особенности обмена костной ткани у работников химического предприятия, имеющих производственный контакт с хлорпроизводными низкомолекулярных алифатических углеводов. Э.Р. Бикметова, Л.М. Рамазанова, И.А. Меньшикова и др. *Клиническая биохимия: единство фундаментальной науки и лабораторной диагностики. Материалы региональной научно-практической конференции, посвященной 70-летию доктора медицинских наук, профессора П.Н. Шараева г. Уфа* – 2010.

207. Белецкая Э.Н., Безуб О.В., Околова В.В. Формирование остеопатий: эколого-гигиенические аспекты проблемы на современном этапе. *Медичні перспективи.* 2015. № 15(XX/2). С. 100-108

208. Blood oxidative stress in taiwan workers exposed to carbon disulfide/ Jiin-Chyuan John Luo MD, Tung-Sheng Shih MS, ScD Cheng-Ping et al. *American Journal of Industrial Medicine.* 2011. № 54. P.637-645. DOI: 10.1002/ajim.20971

209. Дрель В.Р. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу. *Біологічні студії.* 2010. Т 4, №2. С. 141-158/

210. Elevated urinary levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine, (5'R)- and (5'S)-8,5'-cyclo-2'-deoxyadenosines, and 8-iso-prostaglandin F2alpha as potential biomarkers of oxidative stress in patients with prediabetes/ M. Kant, M. Akis, M. Calan, et al. *DNA Repair (Amst).* 2016 Vol. 48. P. 1-7. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.09.004.

211. Браилова Н. В. Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер : дис. канд. мед. наук : 14.01.02. Москва, 2017. 150 с.

212. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women/ Sharma T., Islam N., Ahmad J. Et al. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 19(4). P. 491-7. DOI: 10.4103/2230-8210.159053

213. Relationships between glucose excursion and the activation of oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or impaired glucose regulation/ Zheng F., Lu W., Jia C., et al. *Endocrine.* 2010. Vol. 37(1). P. 201-8. DOI: 10.1007/s12020-009-9296-6.

214. Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Боровков Н.Н. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах.* 2013. № 6. С. 167—170.

215. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes/ Abd A. Tahrani, Asad Ali, Neil T. Raymond et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. Vol. 186(5). P. 434–441. DOI:10.1164/rccm.201112-2135OC

216. Baicalein alleviates diabetic peripheral neuropathy through inhibition of oxidative-nitrosative stress and p38 MAPK activation/ Stavniichuk R, Drel VR, Shevalye H. et al. *Exp Neurol.* 2011. Vol. 230(1). P. 106-13. DOI: 10.1016 / j.expneurol.2011.04.002

217. Kanazawa I. Interaction between bone and glucose metabolism. *Endocr J.* 2017. - Vol. 64 (11). - P. 1043-1053. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0323.

218. Fukasawa K, Hinoi E. Regulation of bone homeostasis by glucose. *Clin Calcium.* 2016. Vol. 26, N 8. P. 165-70. DOI: CliCa160811651170.

219. Атанова, Я. О., Кирилюк М. Л. "Вплив цукрового діабету 2-го типу на стан кісткового метаболізму у жінок у період постменопаузи." *Здоров'я жінчини.* 3 (2016): 115-119.

220. Advanced glycation end products (AGEs), but not high glucose, inhibit the osteoblastic differentiation of mouse stromal ST2 cells through the suppression of osterix expression, and inhibit cell growth and increasing cell apoptosis/ K.

Okazaki, T. Yamaguchi, K. Tanaka, et al. *Calcif Tissue Int.* 2012ю Vol. 91(4). P. 286-96. DOI: 10.1007/s00223-012-9641-2.

221. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients--a meta-analysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers/ Starup-Linde J., Eriksen SA., Lykkeboe S. et al. *Osteoporos Int.* 2014. Vol. 25(6). P.1697-708. DOI: 10.1007/s00198-014-2676-7.

222. Vianna A. G. D., Sanches C. P., Barreto F. C. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2017. Vol. 9:85. DOI: 10.1186/s13098-017-0278-1.

223. Rathinavelu S, Guidry-Elizondo C, Banu J. Molecular Modulation of Osteoblasts and Osteoclasts in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2018. Vol. 4, DOI: 10.1155/2018/6354787.

224. Головач И. Ю. "Склеростин и его ингибиторы—новая концепция в лечении заболеваний костей: известное прошлое, многообещающее будущее." *Фарматека.* 2015. № 5 (298). С. 72-77.

225. Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women/Urano T., Shiraki M., Kuroda T. et al. *J Bone Miner Metab.* 2018. Vol. 36(4). P. 470-477. DOI: 10.1007/s00774-017-0857-0.

226. Insulin resistance is associated with smaller cortical bone size in non-diabetic men at the age of peak bone mass / C. Verroken, HG Zmierczak, S. Goemaere, JM. Kaufman, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 102(6). P. 1807-1815.

227. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation/ j. Wei, M. Ferron , CJ. Clarke, et al. *J Clin Invest.* 2014. Vol. 124(4). P. 1781–1793.

228. The relative influence of serum ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D in regulating PTH secretion in healthy subjects. Ferrone F., Pepe J., Danese VC. et al. *Bone.* 2019. Vol. 125. P. 200-206. DOI: 10.1016/j.bone.2019.05.029.

229. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes.

Yamamoto M., Yamaguchi T., Nawata K. et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. Vol. 97(4). P. 1277-84. DOI: 10.1210/jc.2011-2537.

230. Shu A, Yin MT, Stein E, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus. A. Shu, M. T. Yin, E. Stein. *Osteoporos Int.* 2012. Vol. 23(2). P. 635–641. DOI:10.1007/s00198-011-1595-0.

231. Бутакова С.С., Ноздрачев А.Д. Кальцитонин-глюкорегуляторный гормон. *Вестник национальной военно-медицинской академии.* 2010. №4 (32). С.188-196.

232. Association between insulin resistance and bone mass in men. Shin D., Kim S., Kim KH. et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99(3). P. 988-95. DOI: 10.1210/jc.2013-3338.

233. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation/ j. Wei, M. Ferron , CJ. Clarke, et al. *J Clin Invest.* 2014. Vol. 124(4). P. 1781–1793.

234. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus/ I. Kanazawa, T. Yamaguchi, M. Yamauchi, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. Vol. 94(8). P.3031-7.

235. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells/ Tanaka K., Yamaguchi T., et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015. Vol. 461(2). P. 193-9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.091

236. Oxidative Stress-Related Biomarkers in Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analyses/ Zhou Q., Zhu L., Zhang D., Li N., et al. *Dis Markers.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7067984>

237. Механізм енерготропної та антиоксидантної дії тіотриазоліну/ І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин, та ін. «Новости медицины и фармации». 2008. №13-14. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5699>.

238. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств/ И. Ф. Беленичев, В. А. Визир, В. И. Мамчур и др. *Запорожский медицинский журнал.* 2019. № 1(112). С. 118–128. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.1.155856.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ 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 diabetes mellitus 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. Гріненко, 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)*.

Додаток Б**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації», м. Запоріжжя, 2016 р. *(публікація, усна доповідь)*.
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
3. Всеукраїнська науково-практична конференція «Впровадження наукових досягнень університетських клінік у практику охорони здоров'я», м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
4. XI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», р. м. Запоріжжя, 2017 р. *(публікація, усна доповідь)*.
5. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ), м. Запоріжжя, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*.
6. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» м. Харків, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*.
7. Науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів», м. Тернопіль, 2018 р. *(публікація, усна доповідь)*.
8. Всеукраїнська III науково-практична кардіоревматологічна конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини», м. Одеса, 2019 р. *(публікація, усна доповідь)*.

Додаток В

**АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДИСЕРТАЦІЇ, КОПІЯ
ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ В СИСТЕМУ ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я**



ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор з науково-педагогічної роботи
 Запорізького державного медичного університету
 д.мед.н., професор
 Візир В.А.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №87713 України на корисну модель МПК (2014.01) А61В 8/00 А61В 5/00 від 10.02.2014 «Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2019 рік в навчальний процес кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з 02.01.2019 р. по 01.04.2019
6. Загальна кількість спостережень: 25
7. Ефективність впровадження: отримані результати впровадженні в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу лікарів-інтернів.
8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
 сімейної медицини, терапії,
 кардіології та неврології ФПО
 Запорізького державного
 медичного університету
 д.мед.н., професор
 « 14 » 05 2019 р.

В.І. Кривенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету
Котляревська Е.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)
« 06 » 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №87713 України на корисну модель МПК (2014.01) А61В 8/00 А61В 5/00 від 10.02.2014 «Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні стипті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в ННМЦ « Університетська клініка » ЗДМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 11.01.2019 р. по 24.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє покращити діагностику та підвищити ступінь виявлення діабетичної остеопатії у хворих на ЦД 2 типу

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності	На 2-3	На 2-3
- частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.		

8. Зауваження, додатки немає

« 06 » 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач терапевтичним відділенням поліклініки
ННМЦ « Університетська клініка » ЗДМУ
(посада, підпис, ПІБ)

Квліна Н.Ю.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету
Котляревська Е.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)
« 04 » 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: патент №87713 України на корисну модель МПК (2014.01) А61В 8/00 А61В 5/00 від 10.02.2014 «Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу»
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в ННМЦ « Університетська клініка» ЗДМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.01.2019 р. по 26.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє покращити діагностику та підвищити ступінь виявлення діабетичної остеопатії у хворих на ЦД 2 типу.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

« 04 » 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач діагностичним відділенням
ННМЦ « Університетська клініка» ЗДМУ
(посада, підпис, ПІБ)

 Салівон-Гончаренко А.А.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково -
педагогічної роботи
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор

Візір В.А.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту, тощо)
4. Впроваджено за 2019 рік в навчальний процес кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету
5. Строки впровадження з 02.01.2019 р. по 25.04.2019
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження: отримані результати впровадженні в лекційний матеріал, практичні заняття, самостійну роботу лікарів-інтернів.
8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
сімейної медицини, терапії,
кардіології та неврології ФПО
Запорізького державного
медичного університету
д.мед.н., професор
« 18 » 06 2019 р.

В.І. Кривенко



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги №4»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.01.2019 р. по 19.04.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«09» 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:

Мехарьшик В.С. слух -

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня»

Діденко О.Є.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 19 » 06 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 14.01.2019 р. по 20.05.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 1-2

8. Зауваження, додатки немає

« 19 » 06 2019р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач терапевтичним відділенням
КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня»
(посада, підпис, ПІБ)

Пшеничний Ю.М.



«14» 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
(назва пропозицій для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установо-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КНП «Малолобошанський центр ПМСД» Малолюбошанської сільської ради
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 17.01.2019 р. по 30.05.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 2-3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності	На 2-3	На 1-2
- частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.		

8. Зауваження, додатки: немає

«14» 08 2019р.

Відповідальний за впровадження
завідувач Малолюбошанської амбулаторії
моно-практики сімейної медицини
КНП «Малолобошанський центр сімейної медицини»
Малолюбошанської сільської ради
(посада, ілл. ПІБ)



[Handwritten signature]

Дідух О.І.

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
 Головний лікар
 КНП «Міська лікарня №4» м. Запоріжжя
 Бородавко Ольга Іванівна
 (керівник установи, в якій впроваджено впровадження)
 «05» 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КНП «Міська лікарня №4» ЗНП
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 11.03.2019 р. по 21.08.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 2-3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 1-2

8. Зауваження, додатки немає

«05» 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:

Зав. територіальною
філією
КНП «Міська лікарня №4»

(посада, підпис, ПІБ)

h

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету
Котляревська Е.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«12» 04 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
(назва пропозицій для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в ННМЦ « Університетська клініка» ЗДМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 17.01.2019 р. по 20.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 30
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 2-3 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«12» 04 2019р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач терапевтичним відділенням
ННМЦ « Університетська клініка» ЗДМУ
(посада, підпис, ПІБ)



Дудко О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар

(керівник установи, який провів впровадження)
« 09 » 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в _____
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 09.01.2019 р. по 19.04.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

« 19 » 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:
пров. келі Леон. Євгенівна В.І.М. І.М.І.С.С.І.
 (посада, підпис, ПІБ)
Леон. В.І.С.



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Грецького медичного центру ГМФ «Гіппократи»

Лазаренко О.В.

керівник установи, в якій проведено впровадження)

«24» 10 / 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. у роботу діагностичних кабінетів Грецького медичного центру ГМФ «Гіппократи», м. Маріуполь
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 08.04.2019 р. по 26.08.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 22
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексу НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 1-2

8. Зауваження, додатки немає

«24» 10 / 2019р.

Відповідальний за впровадження:
Головний лікар Грецького
медичного центру ГМФ «Гіппократи»
(посада, підпис, ПІБ)

Рудаловська Т.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КЗ «Київська міська клінічна лікарня №2»
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «02» 07 вересня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб діагностики стану кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Стан кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// Патологія. – 2018. - №3. – С. 341-345
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № паєнту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КЗ « Київська міська клінічна лікарня №2»
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 17.01.2019 р. по 20.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 25
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність діагностики порушень кісткового обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу за допомогою визначення остеокальцину, дезоксипіридиноліну, глікованого гемоглобіну та індексв НОМА, своєчасно проводити медикаментозну корекцію виявлених порушень.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні	На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«02» 07 2019р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач терапевтичним відділенням №2
 КЗ «Київська міська клінічна лікарня №2»
 (посада, підпис, ПІБ)

В.О. Зав. Відділенням
 20/07/19
 Фармацевтичний
 КЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету

Котляревська Е.В.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«04» 09 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування порушень оксидативного стресу та кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Динаміка показників оксидативного стресу та кісткового метаболізму на тлі терапії тіотріазоліном у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// ScienceRise. Medical Science. – 2019. - №1(28). – С. 4-7
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 21.02.2019 р. по 28.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність лікування проявів оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та ОП, за рахунок підвищення мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії, нормалізації кісткоутворення та зниження кісткової резорбції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні На 2-3 дні	На 1-2 дні На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«04» 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач терапевтичним відділенням
ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ
(посада, підпис, ПІБ)



Дудко О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар
 КЗ «Київська міська клінічна лікарня №2»

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 08 » грудня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування порушень оксидативного стресу та кісткового метаболізму в хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону
 (назва пролозіції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Динаміка показників оксидативного стресу та кісткового метаболізму на тлі терапії тіотріазоліном в хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// ScienceRise. Medical Science. – 2019. - №1(28). – С. 4-7
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КЗ «Київська міська клінічна лікарня №2»
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 21.02.2019 р. по 28.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність лікування проявів оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та ОП, за рахунок підвищення мінеральної щільності кісткової тканини за ланями денситометрії, нормалізації кісткоутворення та зниження кісткової резорбції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні На 2-3 дні	На 1-2 дні На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

« 08 07 » 2019р.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач терапевтичним відділенням №2
 КЗ «Київська міська клінічна лікарня №2»
 (посада, підпис, ПІБ)

*В.О.Зад. Відділення
 А.О. Відділення
 Верещинська*

«ЗАТРИДЖУЮ»
 Головний лікар
 КНП «Малолобошанський центр
 ПМСД» Малолюбашанської сільської
 ради
 Новик О.М.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 14 » 08 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування порушень оксидативного стресу та кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет,
 69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
 Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Динаміка показників оксидативного стресу та кісткового метаболізму на тлі терапії тіотріазоліном у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// ScienceRise. Medical Science. – 2019. - №1(28). – С. 4-7
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КНП «Малолобошанський центр ПМСД» Малолюбашанської сільської ради
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 04.02.2019 р. по 26.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність лікування проявів оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та ОП, за рахунок підвищення мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії, нормалізації кісткоутворення та зниження кісткової резорбції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні На 2-3 дні	На 1-2 дні На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«14» 08 2019р.

Відповідальний за впровадження
 завідувач Малолюбашанської амбулаторії
 моно-практики сімейної медицини
 КНП «Малолобошанський центр ПМСД»
 Малолюбашанської сільської ради
 (посада, підпис, ПІБ)



Lub.

Дідух О.І.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

А.І. Сотніков

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

«02» вересня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування порушень оксидативного стресу та кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Динаміка показників оксидативного стресу та кісткового метаболізму на тлі терапії тіотріазоліном у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// ScienceRise. Medical Science. – 2019. - №1(28). – С. 4-7
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги №4»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 04.02.2019 р. по 05.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність лікування проявів оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та ОП, за рахунок підвищення мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії, нормалізації кісткоутворення та зниження кісткової резорбції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні На 2-3 дні	На 1-2 дні На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності		
- частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«02» 09 2019р.

Відповідальний за впровадження:

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

М.П. [підпис]

№ 4 3 деп

Бородавко О.І.

(керівник установи, в якій проводиться впровадження)

«05» 2019р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування порушень оксидативного стресу та кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.І. Динаміка показників оксидативного стресу та кісткового метаболізму на тлі терапії тіотріазоліном у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах антропогенного навантаження/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// ScienceRise. Medical Science. – 2019. - №1(28). – С. 4-7
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КНП «Міська лікарня №4 ЗДР
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 11.03.2019 р. по 12.08.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність лікування проявів оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та ОП, за рахунок підвищення мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії, нормалізації кісткоутворення та зниження кісткової резорбції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні На 2-3 дні	На 1-2 дні На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

«05» 09 2019р.
д-р мед. тер. Левченко
Відділення
Неврологів Ч.З.

(посада, підпис, ПІБ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар

КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня»

Діденко О.С.

(керівник установи, в якій проведено впровадження)

« 19 » 06 20 19 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб лікування порушень оксидативного стресу та кісткового метаболізму у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та остеопорозу, які постійно проживають в умовах промислового регіону
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет,
69035, м. Запоріжжя, пр.Маяковського, 26
Кривенко Віталій Іванович, Бородавко Ольга Іванівна
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації Кривенко В.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/ В.І. Кривенко, О.І. Бородавко// ScienceRise. Medical Science. – 2019. - №1(28). – С. 4-7
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2019р. в КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня»
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження з 06.02.2019 р. по 27.06.2019 р.
6. Загальна кількість спостережень 20
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації (п.3) дозволяє підвищити ефективність лікування проявів оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2 типу та ОП, за рахунок підвищення мінеральної щільності кісткової тканини за даними денситометрії, нормалізації кісткоутворення та зниження кісткової резорбції.

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Скорочення: - строків лікування - тимчасової непрацездатності	На 2-3 дні На 2-3 дні	На 1-2 дні На 1-2 дні
Зменшення: - летальності - інвалідності - захворюваності - частоти розходження діагнозів, економічні показники та ін.	На 2-3	На 2-3

8. Зауваження, додатки немає

« 19 » 06 2019р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач терапевтичним відділенням

КЗ «Нововоронцовська центральна районна лікарня»

(посада, підпис, ПІБ)

Пшеничний Ю.М.

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 87713

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ ОСТЕОПАТІЇ У
ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи
і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні
моделі **10.02.2014**.

Голова Державної служби
інтелектуальної власності України

М.В. Ковіня



(11) 87713

(19) UA

(51) МПК (2014.01)
A61B 8/00
A61B 5/00

(21) Номер заявки: **u 2013 12143**

(22) Дата подання заявки: **17.10.2013**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.02.2014**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.02.2014, Бюл. № 3**

(72) Винахідники:
Кривенко Віталій Іванович, UA,
Гріненко Тетяна Юріївна, UA,
Вітцівська Ольга Іванівна, UA

(73) Власники:
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, UA,
Кривенко Віталій Іванович,
вул. Запорізька, 1, кв. 114, м. Запоріжжя, 69002, UA,
Гріненко Тетяна Юріївна,
бул. Гвардійський, 144, кв. 23, м. Запоріжжя, 69091, UA,
Вітцівська Ольга Іванівна,
пр. Маяковського, 24-а, к. 146, м. Запоріжжя, 69035, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ ОСТЕОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики діабетичної остеопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу шляхом дослідження стану кісткової тканини кінцівок методом кількісної ультрасонометрії з використанням Т-критерію, який відрізняється тим, що додатково проводять визначення Т-критерію за трьома зонами на недомінуючих кінцівках: проксимальна фаланга середнього пальця кисті, дистальний відділ 1/3 променевої кістки, середня частина великої гомілкової кістки, та розраховують індекс ризику остеопорозу за формулою:
Індекс ризику остеопорозу (Ділянка 1, Ділянка 2) = $\alpha 1 \cdot T$ -критерій (Ділянка 1) + $\alpha 2 \cdot T$ -критерій (Ділянка 2),
при цьому при визначенні індексу ризику остеопорозу на променевій кістці (ділянка 1) та великогомілкової кістці (ділянка 2) значенням $\alpha 1$ вважають 0,541, значенням $\alpha 2$ вважають 0,467, при визначенні індексу ризику остеопорозу на променевій кістці (ділянка 1) та фаланзі (ділянка 2) за значення $\alpha 1$ приймають 0,559, а за значення $\alpha 2$ приймають 0,456, а при розрахунку індексу ризику остеопорозу на фаланзі (ділянка 1) та великогомілкової кістці (ділянка 2) значенням $\alpha 1$ вважають 0,481 і значенням $\alpha 2$ вважають 0,522, і, якщо значення індексу ризику остеопорозу знаходяться у межах -1,0 і -2,5 SD, то стан кісткової тканини верифікують як остеопенія, якщо значення індексу ризику остеопорозу є нижчим за -2,5 SD, то констатують наявність остеопорозу.