

Also we have found statistically significant differences between control group and groups of infertile patients with autoimmune diseases, idiopathic infertility and men with early miscarriage in wives in levels of antisperm antibodies classes Ig G, Ig A and Ig M in blood serum. The results obtained in a group of patients with autoimmune diseases and a group with anatomical disturbances indicated the topography of antisperm antibodies named Tt. The results obtained in a group of patients with somatic pathology, idiopathic infertility and men

with early miscarriage in wives indicated the topography of antisperm antibodies named H, T and Tt. These findings (especially in semen plasma) may indicate a big concern of the risk of formation of immunodepending infertility in the males with somatic pathology, idiopathic infertility and men with early miscarriage in wives.

**Key words** Immunoprivileged status of male gonads. Inflammation. Blood serum antisperm antibodies. Seminal plasma antisperm antibodies. Male infertility.

© Курченко І.Ф., Абрамова Н.О., Пашковська Н.В., Курченко А.І., 2015

УДК 616-008.9:616.441]-092-08

*АБРАМОВА Н.О., ПАШКОВСЬКА Н.В., КУРЧЕНКО А.І., КУРЧЕНКО І.Ф.*

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД PRO197LEU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА GPX 1 ТА КОРЕКЦІЯ ВІЯВЛЕНИХ ЗМІН ЗА ДОПОМОГОЮ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

*ABRAMOVA N.O, PASHKOVSKA N.V., KURCHENKO A.I., KURCHENKO I.F.*

### **CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL FUNCTIONAL INDICATORS DEPENDING ON PRO197LEU POLYMORPHISM OF GPX 1 GENE AND CORRECTION OF DIAGNOSED CHANGES USING SODIUM SELENITE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME**

Буковинський державний медичний університет, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,

Bukovynian state medical university, Bogomolets National Medical University

Одним із важливих для функціонування організму селеноензимом є цитоплазматична глутатіонпероксидаза (GPX 1), котра присутня у всіх тканинах людського тіла, і приймає участь в детоксикації пероксиду водню та продуктів пероксидного окислення ліпідів, адже каталізує взаємодію відновленого глутатіону із цими речовинами [6, 11]. Відомо, що чимало патологічних процесів в організмі розвиваються внаслідок порушення механізмів антиоксидантного захисту. Зокрема, у осіб із інсулінорезистентністю, що супроводжується гіперглікемією та підвищеною продукцією цитокінів, виникає оксидативний стрес. Накопичення вільних радикалів, активує фактори транскрипції, такі як NF-κB, що запускають процес вивільнення прозапальних цитокінів [9]. Зростання вільних радикалів призводить до пероксидного окислення ліпідів клітинних біомембран, розвитку атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції [12].

Для вивчення залежності даних процесів від порушення окисно-відновного гомеостазу, ми вивчали одонуклеотидний поліморфізм гену GPX 1. Людський ген GPX 1 локалізований в 3p21 хромосомі та складається із двох екзонів. Відомо декілька одонуклеотидних варіантів поліморфізму даного гена, ми ж вивчали Pro197Leu поліморфізм,

при якому в позиції 593 амінокислота цитозин (C) замінюється на тимін (T) (C593T), результатом чого є заміна амінокислоти пролін на лейцин в кодоні 197. Дана мутація відноситься до функціональних місенс-поліморфізмів [7]. Pro-алель є «диким», в той час як Leu-алель являється «мутантним». Присутність Leu-алелю спричиняє зниження чутливості GPX 1 до стимулюючих факторів [7].

Відповідно до даних літератури, у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та на тлі метаболічного синдрому (МС), знижений рівень селену в сироватці крові порівняно із здоровими особами [10]. Важливо розробити терапевтичні методи корекції ендотеліальної дисфункції на тлі МС, враховуючи патогенетичні механізми, що лежать в їх основі. Варто приділити увагу препаратам селену, адже, крім того, що він входить до активного центру GPX 1, селен активує ген p53, відповідальний за окиснювально-відновні реакції, входить до складу ферментів, що здійснюють детоксикацію у клітинах, нейтралізують вільні радикали, впливає на продукцію і метаболізм ейкозаноїдів, модулює процеси запалення і хемотаксису [5]. Призначення селену регулює імунну відповідь шляхом впливу на фактори транскрипції, в тому числі NF-κB, що регулює продукцію прозапальних цитокінів [4].

Проте недостатньо вивченою залишається залежність показників функціонального стану ендотелію від Pro197Leu поліморфізму гену GPX 1 на тлі МС та не розроблені патогенетичні методи корекції ендотеліальної дисфункції у цієї категорії пацієнтів.

**Мета дослідження.** Вивчити залежність показників функціонального стану ендотелію у пацієнтів із метаболічним синдромом залежно від Pro197Leu поліморфізму гену GPX 1 та розробити патогенетичні методи корекції виявлених змін.

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ**

У 102 пацієнтів із МС та 97 практично здорових осіб було досліджено Pro197Leu поліморфізму гена GPX 1 шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферійної крові, після чого на програмованому ампліфікаторі «Amply-4L» («Bioson», Росія), при індивідуальній температурній реакції, здійснювалась ампліфікація поліморфної ділянки у вигляді полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для виділення ДНК із лімфоцитів використовували реактиви «ДНК-сорб-В» варіант 100 (ФГУН ЦНИИЭ, Росія) відповідно до інструкції. Для приготування проб ПЛР користувались набором «Амплиценс-200-1» (ФГУН ЦНИИЭ, Росія). Продукти ПЛР розділяли за допомогою електрофорезу у 3% агарозному гелі в присутності трис-боратного буфера, концентрованого з бромідом етидію. Фрагменти візуалізували за допомогою трансільюмінатора в присутності маркера молекулярних мас 100-1000 bp («FermentasR», США).

Для оцінки відповідності досліджуваних частот генотипів теоретично очікуваному розподілу при рівнянні Харді-Вейнберга використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. З метою встановлення асоціації поліморфного варіанту гена з патологічним фенотипом розраховували показник співвідношення шансів (СШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Діагноз МС встановлювався згідно критеріїв Всесвітньої федерації цукрового діабету (IDF),

на підставі антропометричних та клінічно-лабораторних методів дослідження [2].

Рівень судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) встановлювали імуноферментним методом за допомогою набору фірми «Вектор-Бест». Кількість циркулюючих в крові десквамованих ендотеліоцитів підраховували за методом Hladovec J. у модифікації Петрищева Н.Н. та співавторів [3].

Для вивчення впливу лікування селеніом натрію пацієнтів випадковим чином розподілено на дві групи: 26 осіб із МС отримували стандартне лікування, яке включало дієту №8, №9 та №10, антигіпертензивні препарати (інгібітор АПФ – еналаприл 10 – 20 мг/добу), антиагреганти (аспірин 75 – 100 мг/добу), статини (аторвастатин 10 – 20 мг/добу), пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу отримували пероральні цукрознижувальні препарати класу бігуанідів (метформін в середньодобовій дозі 1000 – 2000 мг/добу). До основної групи увійшло 30 осіб, які на тлі базисної терапії отримували препарат «Цефасель», який містить 0,333 мг селеніту натрію, що еквівалентно 100 мкг селену, по ½ таблетки на добу протягом 30 днів.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із використанням t-критерію Стьюдента та парного t-критерію Стьюдента за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 for Windows.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При оцінці розподілу частот генотипів гена GPX 1 нами встановлено, що в групі осіб із абдомінальним ожирінням на тлі артеріальної гіпертензії відбувається статистично значуще зниження частоти Pro/Pro генотипу відносно групи контролю ( $\chi^2 = 7,0, p < 0,05$ ), в той час як достовірної різниці між частотами Pro/Leu та Leu/Leu генотипів в основній та контрольній групах не виявлено ( $\chi^2 = 1,9, p > 0,05$  та  $\chi^2 = 2,6, p > 0,05$ ).

Таблиця 1

**Розподіл частот генотипів залежно від Pro197Leu поліморфізму гена GPX 1 у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та супутнім абдомінальним ожирінням та в контрольній групі**

Генотипи	Випадки	Контролі	$\chi^2$	p	СШ	0,95% ДІ
	102	97				
Частота генотипу Pro/ Pro	0,176	0,402	12,91	0,002	0,32	0,17-0,61
Частота генотипу Pro/Leu	0,578	0,454			1,65	0,94-2,90
Частота генотипу Leu /Leu	0,245	0,144			1,92	0,93-3,97

Примітка:  $\chi^2$  – критерій Пірсона, СШ – співвідношення шансів, ДІ – довірчий інтервал.

Нами виявлено, що Pro/Leu та Leu/Leu варіанти поліморфізму пов'язані із зростанням ризику порушення окиснювально-відновного гомеостазу у пацієнтів із МС порівняно із групою здорових осіб (таб. 1). Оцінку відносного ризику проводили за величиною співвідношення шансів (СШ). Обрахунок СШ показав, що в осіб із Pro/Leu поліморфізмом зростає ризик порушення активності GPX 1 у 5,2 раза ( $p < 0,05$ ; СШ=1,65, 0,95% ДІ=0,94-2,90; таб. 1), а в осіб із Leu/Leu генотипом ризик такої патології вищий в 6,0 раза порівняно із особами з Pro/Pro генотипом ( $p < 0,05$ ; СШ=1,92, 0,95% ДІ=0,93-3,97; таб. 1).

Отже, ризик зниження активності GPX 1 в дозо-залежній манері асоційований із наявністю

«мутантного» Leu –алелю, в той час як гомозиготи за «диким» Pro-алелем мали значно нижчий ризик виникнення даного порушення. Pro-алель має протективні властивості щодо розвитку дисбалансу окиснювально-відновного гомеостазу.

В результаті аналізу змін показників функціонального стану ендотелію від Pro197Leu поліморфізму гену GPX 1, встановлено вірогідне зростання VEGF у осіб із Pro/Leu та Leu/Leu генотипами відносно групи осіб із Pro/Pro генотипом на 45,3% та 62,8% відповідно ( $p < 0,05$ ) (таб. 2). Рівень VEGF був вірогідно вищим у групах осіб із Pro/Pro, Pro/Leu та Leu/Leu генотипами основної групи порівняно із групою здорових осіб у 1,9, 2,8 та 3,2 раза відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Характеристика показників функціонального стану ендотелію у хворих із метаболічним синдромом залежно від Pro197Leu поліморфізму гену GPX 1**

Показник	Генотипи GPX 1, n=102			Контрольна група n=20
	Pro/ Pro N=18	Pro/ Leu n=59	Leu/ Leu N=25	
VEGF, пг/мл	146,3±16,83 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	212,6±24,38 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	238,2±24,73 $p_1 < 0,05$	76,6±12,70
Ендотеліоцити (104/л)	10,22±1,238 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$	13,8±2,214 $p_1 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	18,25±2,964 $p_1 < 0,05$	2,99±0,423

Примітки: 1. n – кількість спостережень;  
2.  $p_1$  – вірогідність змін щодо контролю;  
3.  $p_2$  – вірогідність змін щодо групи з Pro/Leu -генотипом;  
4.  $p_3$  – вірогідність змін щодо групи з Leu /Leu генотипом.

VEGF є цитокином, експресія якого зростає при гіпоксії, гіперглікемії, він активується у відповідь на гіперпродукцію прозапальних цитокинів [8].

У нашому дослідженні зростання експресії VEGF, імовірно, зумовлене активацією факторів транскрипції через накопичення вільних радикалів на тлі зниження активності GPX 1. Вільні радикали запускають процес вивільнення прозапальних цитокинів шляхом активації факторів транскрипції, таких як NF-kb [9].

Виявлено вірогідне зростання циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у всіх осіб основної групи, а саме із Pro/Pro, Pro/Leu та Leu/Leu генотипами у 3,4, 4,6 та 6,1 раза відповідно ( $p < 0,05$ ). У осіб із Leu/Leu генотипом рівень циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів вірогідно вищий порівняно із особами з Pro/Pro генотипом на 7,9% ( $p < 0,05$ ).

Причиною зростання інтенсивності десквамації ендотелію, імовірно, є активація перекисного окислення ліпідів та зростання експресії цитокинів через, викликане накопиченням вільних радикалів, що є більш вираженими у гомо-

зигот за «мутантним» Leu-алелем [6, 7, 9]. У осіб із групи контролю також відбувалась незначна десквамація ендотеліоцитів, що, імовірно, відображала фізіологічний процес очищення інтими від відмерлих клітин [1].

Таким чином, наші дані збігаються із результатами інших дослідників. Так, Bastaki M. et al. встановили, що у осіб гомозиготних по Leu-алелю, відбувається зниження активності GPX 1 в 6 раз [6]. Зв'язок порушення функціонування ендотелію із Pro197Leu поліморфізмом GPX 1 відображений у роботі Zelkova T.V. та співав., які виявили, що гомозиготи за мутантним алелем частіше хворіли на ішемічну хворобу серця та перенесли інфаркт міокарда у віці до 50 років [13].

Призначення препарату селену сприяло достовірному покращанню показників редокс-системи, що виявилось більш вираженим у осіб, що приймали препарат селену. На тлі прийому препарату селену активність GPX 1 зросла на 28%, тоді як після базисного лікування цей показник підвищився лише на 13% (таб. 3).

Прийом селеніту натрію сприяв зниженню експресії VEGF на 20,4% у осіб, що на тлі базисного лікування отримували препарат селену ( $p < 0,05$ ). Такі зміни, перш за все, обумовлені імунотулювальними властивостями селену, що регулює

імунну відповідь шляхом впливу на фактори транскрипції, в тому числі NF- $\kappa$ B. Даний вплив міг здійснитися опосередковано, як результат покращення процесів антиоксидатного захисту за рахунок зростання активності GPX 1 [4].

Таблиця 3

**Динаміка рівня судинного ендотеліального фактору росту та кількості десквамованих ендотеліоцитів на тлі лікування селеновмісним препаратом пацієнтів з метаболічним синдромом**

Показники	Групи, кількість спостережень, вірогідність змін		
	Групи	Базисне лікування+цефасель M±m, n=30	Базисне лікування M±m, n=26
VEGF, пг/мл	До лікування	200,6±6,16	197,3±4,72
	Після лікування	166,7±6,38 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05	185,2±5,76 P <sub>1</sub> >0,05
Ендотеліоцити (10 <sup>4</sup> /л)	До лікування	20,48±3,597	20,37±3,434
	Після лікування	13,35±2,218 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05	17,14±3,158 P <sub>1</sub> <0,05
Глутатіонпероксидаза, нмоль ВГ за 1 хв на 1 г Нб	До лікування	116,3±5,74	117,3±4,23
	Після лікування	149,7±6,38 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>2</sub> <0,05	132,5±4,48 P <sub>1</sub> <0,05

- Примітки: 1. n – кількість пацієнтів в групі;  
2. P<sub>1</sub> – вірогідність змін щодо показників до лікування;  
3. P<sub>2</sub> – вірогідність змін щодо групи порівняння

В обох групах відмічено пригнічення інтенсивності десквамації ендотелію на тлі отриманого лікування, однак на тлі лише базисної терапії даний показник знизився на 18,9% ( $p < 0,05$ ), тим часом, як на тлі прийому селеновмісного препарату зниження даного показника склало 53,4% ( $p < 0,05$ ).

Зменшення інтенсивності десквамації ендотелію, імовірно, також обумовлене зниженням продукції цитокінів на тлі пригнічення процесів вільнорадикального пошкодження судинної стінки.

**ВИСНОВКИ**

- У хворих із артеріальною гіпертензією на тлі абдомінального ожиріння ризик зниження активності глутатіонпероксидази першого типу прогресивно асоційований із наявністю «мутантного» Leu –алелю, в той час як гомозиготи за «диким» Pro-алелем мали значно нижчий ризик виникнення даного порушення.
- Наявність Leu-алелю в генотипі хворих із артеріальною гіпертензією на тлі абдомінального ожиріння пов'язана із порушенням функціонального стану ендотелію, що, імовірно пов'язано із зниженням активності GPX 1.

- Призначення селеніту натрію сприяло покращенню показників, які відображають ендотеліальну дисфункцію як результат імунотулюючої дії даного препарату, в тому числі завдяки відновленню антиоксидантної ланки гомеостазу.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Андреева Н. В. Особенности патогенеза микроангиопатий у больных сахарным диабетом 2 типа разного возраста / Н. В. Андреева // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. № 6. – С. 470 – 471.
- Метод установления наличия метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением / Т.Н. Эриванцева, С.П. Олимпиева, И.Е. Чазова [и др.] // Терапевт. арх. – 2006. – № 4. – С. 9 – 15.
- Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50 – 52.
- An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status / C. S. Broome, F. McArdle, A. M. Kyle [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. July. – 2004. – Vol. 80, №1. – P. 154-162.

5. Beckett G. J. Selenium and endocrine systems / G. J. Beckett, J. R. Arthur // J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 184, № 3. – P. 455 – 465.
6. Brosnan M.J. One step beyond glutathione peroxidase and endothelial dysfunction/M. Julia Brosnan // Hypertension. – 2008. – №51. – P. 825 – 826.
7. De Oliveira Hiragi C. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups / C. de Oliveira Hiragi, A. L. Miranda-Vilela, D. M S. Rocha // Genet Mol Biol. – 2011. – Vol. 34, № 1. – P. 11–18.
8. Evidence for a relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men / M. Loebig, J. Klement, A. Schmolter [et al.] // PLoS One. – 2010. – № 5 (9). – Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830305>.
9. Fabre E. E. Gene polymorphisms of oxidative stress enzymes: prediction of elderly renutrition / E. E. Fabre, Agathe Raynaud-Simon, Jean-Louis Golmard [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 87, № 5. – P. 1504 – 1512.
10. Hajer Gideon R. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / Gideon R. Hajer, Timon W. van Haeften, Frank L.J. [et al.]// Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, №24. – P. 2959-2971.
11. Miranda-Vilela Ana L. Gene polymorphisms against DNA damage induced by hydrogen peroxide in leukocytes of healthy humans through comet assay: a quasi-experimental study / Ana L. Miranda-Vilela, P. C. Z. Alves, A. K. Akimoto //Environmental Health. – 2010.– Vol. 9, № 21. – Режим доступу до журн.: <http://www.ehjournal.net/content/9/1/21>.
12. Nemoto M. Genetic association of glutathione peroxidase 1 gene with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography/M. Nemoto, R. Nishimura 1, T. Sasaki 1 [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2007. – Vol. 6, № 23. – Режим доступу до журн.: <http://www.cardiab.com/content/6/1/23>.
13. Zeikova T.V. The glutathione peroxidase 1 (GPX1) single nucleotide polymorphism Pro197Leu: association with the span and coronary artery disease / Mol. Biol. (Msk.). – 2012. – Vol. 46, № 3.– P.481 – 486.

## РЕЗЮМЕ

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ PRO197LEU ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GPX 1 И КОРРЕКЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ СЕЛЕНИТА НАТРИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Абрамова Н.А., Пашковская Н.В., Курченко А.И., Курченко І.Ф.

Буковинский государственный медицинский университет, Национальный медицинский университет им. О.О. Богомольца

Множество патологических процессов развиваются в результате нарушения антиоксидантной защиты на фоне метаболического синдрома (МС). Не

изученной остается зависимость функционального состояния эндотелия от генетических особенностей организма, в том числе от Pro197Leu полиморфизма гена глутатионпероксидазы типа 1 (GPX1).

**Цель исследования.** Изучить зависимость показателей функционального состояния эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от Pro197Leu полиморфизма гена GPX 1 и разработать патогенетические методы коррекции выявленных изменений.

**Материал и методы.** Pro197Leu полиморфизм гена GPX 1 был изучен у 102 пациентов с МС, которые составили основную группу и 97 практически здоровых лиц, составивших группу сравнения. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и количество циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток были исследованы у 102 пациентов и 20 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Обнаружено увеличение риска нарушения активности GPX 1 у лиц с Pro / Leu и Leu / Leu вариантами полиморфизма по сравнению с гомозиготами по «дикому» аллелю в 4,7 и 6,9 раза ( $p < 0,05$ ). У лиц с Leu / Leu генотипом достоверно возрастала экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста и интенсивность десквамации эндотелиоцитов по сравнению с гомозиготами по «дикому» Pro-аллелю.

Для коррекции содержания сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и десквамированных эндотелиоцитов был назначен препарат селенита натрия на фоне базисной терапии. Установлено достоверное снижение экспрессии VEGF и количества десквамированных эндотелиоцитов в результате приема селенита натрия.

1. У больных с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения риск снижения активности глутатионпероксидазы первого типа прогрессивно ассоциирован с наличием «мутантного» Leu-аллеля, в то время как у гомозигот по «дикому» Pro-аллелю риск возникновения данного нарушения был значительно ниже ( $p < 0,05$ ).

2. Наличие Leu-аллеля в генотипе больных с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения связано с нарушением функционального состояния эндотелия, что, вероятно является следствием снижения активности GPX 1.

3. Назначение селенита натрия способствовало улучшению показателей, отражающих эндотелиальную дисфункцию, в результате иммуномодулирующего действия данного препарата, в том числе благодаря восстановлению антиоксидантного звена гомеостаза.

**Ключевые слова:** Pro197Leu полиморфизм гена GPX1, сосудистый эндотелиальный фактор роста, десквамация эндотелия, селенит натрия, метаболический синдром.

## SUMMARY

### CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL FUNCTIONAL INDICATORS DEPENDING ON PRO197LEU POLYMORPHISM of GPX 1 GENE AND CORRECTION OF DIAGNOSED CHANGES USING SODIUM SELENITE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Abramova N.O, Pashkovska N.V., Kurchenko A.I., Kurchenko I.F.

Bukovynian state medical university, O.O. Bogomolec National Medical University

Many pathological processes develop as a result of antioxidant defense mechanisms violations against a background of the metabolic syndrome (MS). Therefore,

we have investigated gene polymorphism of glutathione peroxidase 1 enzyme (GPX 1), which is present in all tissues of the human body.

*The aim of the study.* To investigate the dependence of functional state of endothelium parameters subject to Pro197Leu polymorphism of the GPX 1 gene against a background of metabolic syndrome and to workout methods for pathogenetic correction of revealed changes.

*Material and methods.* Pro197Leu polymorphism of the gene GPX 1 has been studied in 102 patients with MS and 97 healthy individuals. The vascular endothelial growth factor (VEGF) and number of circulating desquamated endothelial cells were investigated in 102 patients, 20 healthy individuals made control group.

*Results.* Disorders of genotype frequencies distribution comparing with the control group at the expense of the reduction of Pro/Pro genotype frequency have been found in the main group ( $p < 0,05$ ). Assessment of the relative risk was carried by odds ratio (OR) magnitude. The OR calculation showed the growth of risk of GPX 1 activity disorder in patients with Pro/Leu and Leu/Leu variants of polymorphism comparing with homozygous for the Pro-allele at 4,7 and 6,9 times respectively ( $p < 0,05$ ). Individuals with Leu/Leu genotype had significantly higher level of VEGF

and endothelial desquamation intensity as compared with the persons with Pro/Pro genotype ( $p < 0,05$ ). To correct the vascular endothelial growth factor level and endothelial desquamation intensity, sodium selenite was administered against the background of basic therapy. Significant reduction of VEGF expression and endothelial desquamation intensity in patients who received sodium selenite has been revealed.

*Conclusions:*

1. In patients with with metabolic syndrome the risk of glutathione peroxidase 1 activity reduction is associated in a dose-dependent manner with the presence of Leu-allele, while homozygous for the Pro-allele had a significantly lower risk of this disorder.

2. The presence of Leu-allele in genotype of patients with metabolic syndrome is associated with functional state of the endothelium violation which is probably due to the decreased GPX 1 activity.

3. Sodium selenite appointment contributed to the improvement of indicators that reflect endothelial dysfunction as a result of immunomodulatory action which could be realized through restoration of redox homeostasis.

**Key words:** Pro197Leu polymorphism of GPX1 gene, vascular endothelial growth factor, endothelial desquamation, sodium selenite, metabolic syndrome.

© Присяжнюк І.В., Пашковська Н.В., Курченко А.І., 2015

УДК 616.441-008.64-02:616.366-002.2]-08-039.76:612.017.1

*ПРИСЯЖНЮК І.В., ПАШКОВСЬКА Н.В., КУРЧЕНКО А.І., КУРЧЕНКО І.Ф.*

## **ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ТА СУПУТНІЙ ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У ДИНАМІЦІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ**

*PRYSYAZHNYUK I.V., PASHKOVSKA N.V., KURCHENKO A.I., KURCHENKO I.F.*

## **CHANGES OF CYTOKINE PROFILE INDICATORS IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND CONCOMITANT CHRONIC CHOLECYSTITIS IN THE DYNAMICS OF COMPLEX TREATMENT**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Гіпотиреоз є поширеною патологією щитоподібної залози, яка діагностується у 1,4% до 8,0% людей у загальній популяції та має тенденцію до подальшого зростання [5]. Гіпофункція щитоподібної залози часто поєднується із різними захворюваннями гепатобіліарної системи, зокрема спричиняє розвиток та погіршує перебіг хронічного холециститу [2, 7]. Важлива роль у патогенезі обох захворювань належать цитокіновим механізмам та порушенню функціонального стану ендотелію [3, 4]. Зокрема, гіперпродукція інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІІ-1 $\beta$ ) та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) може спричиняти холелітіаз [4], крім того, TNF- $\alpha$  збільшує секрецію муцину [8], який, за умов запалення стінки жовчного міхура, спричиняє виникнення жовчнокам'яної

хвороби [9]. D.N. Gadzhiev et al. довели зв'язок вмісту протизапального інтерлейкіну-10 (ІІ-10) із клінічними показниками пацієнтів, які були прооперовані з приводу гострого калькульозного холециститу [11]. В свою чергу гіперпродукція прозапальних цитокінів, зокрема TNF- $\alpha$ , пригнічуючи захисні функції ендотелію, відіграє основну роль у механізмі розвитку ендотеліальної дисфункції [1]. Тому важливим є дослідження динаміки активності про- і протизапальних цитокінів, маркерів функціонального стану ендотелію у динаміці комплексного лікування хворих із поєднаними захворюваннями щитоподібної залози та жовчного міхура, та вивчення можливості терапевтичного впливу на вищезазначені процеси з метою покращання результатів лікування таких хворих.