

УДК 616-008.9:616.441]-092-08

ДИНАМІКА ЕКСПРЕСІЇ СУДИННОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРУ РОСТУ ТА ІНТЕНСИВНОСТІ ДЕСКВАМАЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН У ХВОРИХ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ*АБРАМОВА Н.О., ПАШКОВСЬКА Н.В., КУРЧЕНКО А.И.*

Буковинський державний медичний університет

Поширеність метаболічного синдрому (МС) неухильно зростає, що пов'язано із малорухомим способом життя сучасної людини та надлишком вуглеводів у раціоні харчування та охоплює 25-35% населення західних країн [10].

В основі патогенезу метаболічного синдрому (МС) лежать інсулінорезистентність та гіперлептинемія, що супроводжуються розвитком асептичного запалення [10]. Лептин є цитокином, що сприяє переважанню клітинно-опосередкованих імунних реакцій, внаслідок посилення продукції цитокінів Th1-типу [9].

Крім того, адипоцити експресують toll-подібні рецептори TLR2 і TLR4, активація яких певними жирними кислотами індукує основні фактори транскрипції: ядерний фактор транскрипції κ B (NF- κ B) і активувальний білок 1 (AP-1), які спричиняють зростання експресії прозапальних цитокінів [1]. Інсулін, окрім основних біологічних ефектів, володіє також протизапальними властивостями, адже в нормі він пригнічує декілька протизапальних чинників транскрипції: NF- κ B, AP-1 та гени, що ними регулюються. У випадку резистентності рецепторів до інсуліну даний ефект не реалізується, внаслідок чого активуються фактори транскрипції та прозапальні цитокіни [7].

Важливим елементом в патогенезі МС є зростання продукції судинного ендотеліального фактору росту (VEGF). VEGF є цитокином, експресія якого зростає при гіпоксії, гіперглікемії, він активується у відповідь на гіперпродукцію прозапальних цитокінів [9]. На тлі МС значно зростає продукція VEGF активованими макрофагами, ендотеліальними клітинами та гладенькими м'язами судинної стінки. Зростання експресії VEGF полегшує процес міграції моноцитів із подальшою трансформацією в макрофаги а потім пінисті клітини з утворенням атеросклеротичної бляшки. Крім того, під впливом VEGF відбувається продукція vasa vasorum адже він стимулює експресію матричної металопротеїнази, що спричиняє розчинення екстрацелюлярного матриксу та міграцію ендотелію в колагеновий гель із утворенням ендотеліальних трубок. Нео васкуляризація судин сприяє живленню та росту бляшки з подальшим її розривом та розвитком судинних ускладнень на тлі МС [10].

Спільним для цих процесів є враження ендотелію. Ендотелій виконує бар'єрну функцію,

приймає участь у регуляції судинного тону, системи гемостазу, імунної відповіді та ангіогенезі [5]. Внаслідок вищеперерахованих патологічних процесів відбувається перебудова судинної стінки, порушення функції та десквамація ендотелію. Деякими дослідниками виявлено зростання інтенсивності десквамації ендотеліоцитів у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу порівняно із групою здорових осіб, що позитивно корелювала із тривалістю захворювання [2].

Виявлено, що у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та на тлі МС, знижений рівень селену в сироватці крові порівняно із здоровими особами [12]. Дефіцит селену супроводжується пригніченням клітинного та гуморального імунітету, що збільшує ризик виникнення злоякісних новоутворень, зменшує опір організму проти інфекційних агентів та неспецифічних запальних процесів [13]. За даними літератури призначення селену регулює імунну відповідь шляхом впливу на фактори транскрипції, в тому числі NF- κ B, що регулює продукцію прозапальних цитокінів [6].

Проте досі невивченим залишається вплив препаратів селену на експресію VEGF та рівень ендотеліоцитемії у хворих із МС.

Мета дослідження. Вивчити особливості експресії судинного ендотеліального фактору росту та інтенсивності десквамації ендотеліоцитів у хворих на метаболічний синдром та корекція виявлених змін шляхом призначення селеніту натрію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 68 пацієнтів із МС (48 хворих із ожирінням та 20 хворих без ожиріння), які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі та Чернівецькому обласному госпіталі інвалідів Вітчизняної Війни та 20 практично здорових осіб, що склали контрольну групу.

Хворих було поділено на групи наступним чином: I - а група – 21 хворий на МС із індексом маси тіла в межах 25-29 кг/м², II - а група – 16 хворих на МС із індексом маси тіла в межах 30-34 кг/м², III – я група – 11 хворих на МС із індексом маси тіла понад 35 кг/м², IV – 20 хворих на МС із індексом маси тіла нижче 25 кг/м², контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз МС встановлювався згідно критеріїв Всесвітньої федерації цукрового діабету (IDF), на підставі антропометричних та клінічно-лабораторних методів дослідження [4]. Ступінь ожиріння визначався з допомогою індексу маси тіла (ІМТ).

Рівень 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 селенітом 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 1/2 таблетки на добу протягом 30 днів.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився із використанням t-критерію Стьюдента

та та парного t-критерію Стьюдента за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Отримано вірогідне зростання експресії VEGF у групі осіб із ІМТ >35 кг/м² порівняно із групами осіб із ІМТ в межах 25-29 кг/м², ІМТ в межах 30-34 кг/м², із особами з ІМТ < 25 кг/м² та із групою здорових осіб на 58,4%, 38,8%, та у 1,9 та у 3,4 раза відповідно (p<0,05). У осіб із ІМТ в межах 25-29 кг/м² виявлено зростання VEGF порівняно із особами з ІМТ < 25 кг/м² та із групою здорових осіб у 1,4 та 2,5 раза відповідно (p<0,05). Рівень VEGF був вищий у групах із ІМТ в межах 25-29 кг/м² та ІМТ < 25 кг/м² порівняно із групою здорових осіб у 2,2 та 1,8 раза відповідно (p<0,05).

Такі дані збігаються із даними інших авторів, які виявили що VEGF позитивно корелює з ІМТ. Це пов'язано із тим, що у тучних пацієнтів продукція VEGF відбувається у відповідь на стимуляцію виділення цитокінів лептином. Цікаво, що інсулін зменшує продукцію VEGF адже пригнічує продукцію NF-κB, який є модулятором його експресії. Проте на тлі інсулінорезистентності цей процес порушується та зростає інтенсивність синтезу VEGF [10]. Крім того, гіперінсулінемія на тлі інсулінорезистентності активує фактор стимулюючий гіпоксію 1 (Hypoxia-inducible factor 1) – найбільш потужний стимулятор секреції VEGF [10].

Таблиця 1

Характеристика вмісту судинного ендотеліального фактору росту та кількості десквамованих ендотеліоцитів у сироватці венозної крові пацієнтів із метаболічним синдромом в залежності від ступеня ожиріння

Показники	Група I ІМТ 25-29 кг/м ² n=21	Група II ІМТ 30-34 кг/м ² n=16	Група III ІМТ > 35 кг/м ² n=11	Група IV ІМТ < 25 кг/м ² n=20	Здорові n=20
VEGF, пг/мл	159,2±35,4 ***/*	181,8±25,6 **/**/*	252,3±32,6 **/*	135,2±18,5 *	76,6±12,7
Вміст ендотеліальних клітин (104/л)	15,9±1,56 ***/*	18,3±2,17 *	23,1±1,95 **/*	11,0±0,76 *	3,0±0,42

Примітки: * – p<0,05 по відношенню до групи здорових осіб
 ** – p<0,05 по відношенню до групи осіб із ІМТ<25
 *** – p<0,05 по відношенню до групи осіб із ІМТ>35
 **** – p<0,05 по відношенню до групи осіб із ІМТ 30-34

Також виявлено вірогідне зростання кількості циркулюючих в крові ендотеліоцитів у групі осіб із ІМТ >35 кг/м² порівняно із групами осіб із ІМТ в межах 25-29 кг/м², ІМТ < 25 кг/м² та із групою здорових осіб у 1,5, 2,1 та 7,7 раза відповідно (p<0,05). У групах із ІМТ в межах 25-29 кг/м² та ІМТ < 25 кг/м² кількість циркулюючих ендотеліоцитів виявилась вищою порівняно із

групою здорових осіб у 5,3 та 3,7 раза відповідно (p<0,05).

Отже, у пацієнтів із зростанням ІМТ відбувається посилення десквамації ендотеліальних клітин. Наші дані збігаються із даними літератури, що ІМТ позитивно корелює із кількістю циркулюючих в крові ендотеліоцитів [11]. Таке пошкодження ендотеліоцитів скоріш за все ви-

кликано зростанням експресії цитокінів у даних пацієнтів, що пов'язано із IP та гіперпродукцією лептину. У осіб із групи контролю також відбува-

лась незначна десквамація ендотеліоцитів, що імовірно за відображала процес очищення інтими від відмерлих клітин [2].

Таблиця 2

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 ₁ <0,05 P ₂ <0,05	185,2±5,76 P ₁ >0,05
Ендотеліоцити (104/л)	До лікування	20,48±3,597	20,37±3,434
	Після лікування	13,35±2,218 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	17,14±3,158 P ₁ <0,05

Примітки: 1. n – кількість пацієнтів в групі;
2. P₁ – вірогідність змін щодо показників до лікування;
3. P₂ – вірогідність змін щодо групи порівняння

Прийом селеніту натрію сприяв зниженню експресії VEGF на 20,4% у осіб, що на тлі базисного лікування отримували препарат селену (p<0,05).

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, на тлі прийому селеновмісного препарату зниження даного показника склало 53,4% (p<0,05).

Такі зміни обумовлені імуномодулювальними властивостями селену, що регулює імунну відповідь шляхом впливу на фактори транскрипції, в тому числі NF-κB, який регулює продукцію прозапальних цитокінів, сприяючи зниженню продукції VEGF та десквамації ендотеліоцитів [12].

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із метаболічним синдромом виявлено порушення функціонального стану ендотелію у вигляді зростання експресії судинного ендотеліального фактору росту та підвищення інтенсивності десквамації ендотеліоцитів.
2. Застосування у комплексному лікуванні хворих на метаболічний синдром селеніту натрію спричиняє зниження рівня судинного ендотеліального фактору росту та пригнічення інтенсивності десквамації ендотеліоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров А. Е. Особенности метаболического синдрома у детей / А. Е. Абатуров // Дитячий лікар. – 2011. – №4. – С. 54 – 64.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Шышкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия /А. Н. Шышкин, М. Л. Лындина // Нефрология. –2009. – Том 13, №3. – С. 24 – 32.
6. 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.

7. *Duvniac L.* Hypertension and the metabolic syndrome / L. Duvniac // *Diabetologia Croatica.* – 2008. – Vol.37, № 4. – P. 83 – 89.
8. Effects of different degrees of insulin sensitivity on endothelial function in obese patients / R. Calvao, F. L. Plavnic, F. F. Ribeiro [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2012. – Vol. 98 (1). – P. 45 – 51.
9. 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. Schmoller [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – № 5(9). – Режим доступа до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830305>
10. Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator / P. Dandona, A. Chaudhuri, H. Ghanim [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2009. – Vol. 53, № 5. – Режим доступа до журн.: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708037595/>
11. *Pashkovska N. V.* Role of immune response cytokine regulation disorders in the development of endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 / N. V. Pashkovska, O. A. Olenovich // *Pharmacology online.* – 2011. – №2. – P. 1224 – 1229.
12. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study / T. N. Akbaraly, J. Arnaud, M. P. Rayman [et al.] // *Nutrition & Metabolism.* – 2010. – Vol. 7, № 21. – Режим доступа до журн.: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/7/1/21>.
13. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities / Z. Huang, A. H. Rose, P. R. Hoffmann [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2012. – Vol. 16, № 7. – P. 705 – 743.

рованных эндотелиоцитов в обследуемых группах по сравнению с группой здоровых лиц. Отмечено статистически значимое увеличение уровней VEGF и циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке венозной крови с ростом степени ожирения.

В целях коррекции VEGF и интенсивности десквамации эндотелия назначался препарат селенита натрия на фоне приема базисной терапии. Установлено статистически значимое снижение экспрессии VEGF и интенсивности десквамации эндотелия у лиц, получавших селенит натрия.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, десквамация эндотелия, селенит натрия, метаболический синдром.

SUMMARY

DYNAMICS OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR EXPRESSION OF AND INTENSITY OF ENDOTHELIAL CELLS DESQUAMATION IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME ON THE BACKGROUND OF SODIUM SELENITE APPLICATION

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

Bukovinian State medical University

The dependence of vascular endothelial growth factor (VEGF) and intensity of endothelial cells desquamation in patients with metabolic syndrome according to the body mass index have been studied. A significant increase in the content of VEGF and endotheliocytes in the surveyed groups, as compared to healthy subjects have been revealed. There was a statistically significant increase in VEGF and circulating endothelial cells levels in serum of venous blood with the degree of obesity.

In order to correct the level of VEGF and intensity of the endothelial cells desquamation, sodium selenite was administered on the background of basic therapy. The significant reduction of VEGF expression and intensity of the endothelial cells desquamation in individuals treated with sodium selenite has been found.

Key words: vascular endothelial growth factor, endothelial cells desquamation, sodium selenite, metabolic syndrome .

РЕЗЮМЕ

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И ИНТЕНСИВНОСТИ ДЕСКВАМАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕНИТА НАТРИЯ

Абрамова Н. О., Пашковская Н. В., Курченко А.И.

Буковинский государственный медицинский университет

Изучена зависимость экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и интенсивности десквамации эндотелиальных клеток у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от индекса массы тела. Выявлено достоверное повышение содержания VEGF и количества десквами-