

Abstract

¹⁾V. S. Vernigorodsky,
N. M. Fetysova,
M. V. Vernigorodska,
R. V. Valentyeva,
O. V. Malchenko,

*Research Institute of Rehabilitation
of the Disabled of Vinnitsa National
Medical University named after
M. I. Pirogov, 104 Khmelnytsky
shose, Vinnytsia, 21024;*

¹⁾*Vinnytsia National Medical Uni-
versity named after M. I. Pirogov,
56 Pirogov str., Vinnytsia, 21000*

**THE RELATIONSHIP BETWEEN SVCAM-1 ADHESION
MOLECULES LEVELS WITH LIPID EXCHANGE DISEASE IN
PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM**

Introduction. Hypothyroidism is a disease characterized by polymorphism of clinical symptoms. Hypothyroidism influences absolutely all organs and systems. An important pathogenetic factor in the occurrence of atherosclerosis with hypothyroidism is the vascular cell adhesion molecule (VCAM-1). In this case, the expression of vascular VCAM-1 adhesion molecules in vascular endothelium occurs, which leads to the adhesion of monocytes and blood lymphocytes to activated endothelial cells, their transposition to the subendothelial layers, persistence of the inflammatory process in the vascular wall, and the progression of endothelial dysfunction. There is evidence of the relationship between VCAM-1 and markers of dyslipidemia, a metabolic syndrome. However, the contribution of VCAM-1 to atherogenesis and the formation of vascular lesions in the hypothyroidism conditions has not been practically studied.

The aim of the study. To study the prevalence of dyslipidemia, sub-clinical inflammatory syndrome (by the levels of C-reactive protein and interleukin-6), the content of sVCAM-1, the study of the relationship between metabolic, proinflammatory factors and the state of vessels in patients with hypothyroidism.

Materials and methods. Determination of lipid profile of serum was carried out by standardized methods: the total cholesterol (CHO) in serum was determined by reaction with acetic anhydride. The study of the content of inflammatory markers (C-reactive protein and interleukin-6) was determined by the immune enzyme method in the sets of «hsCRP ELISA» («DRG», USA), «IL-6 ELISA» (Diaclone, France) according to the instructions of the manufacturer. The content of SVCAM-1 was determined by the immune enzyme method using the «SVCAM-1 ELISA KIT» kit (Diaclone, France) according to the manufacturer's instructions. 101 patients with hypothyroidism were examined.

Results and discussion. It has been established that increasing the sVCAM-1 content in the blood plasma of patients with hypothyroidism is closely associated with the progression of lipid metabolism disorders, which demonstrated the analysis of lipid levels in the ranking of the content of vascular adhesion molecules.

Correlation analysis confirmed the existence of a reliable association between the content of sVCAM-1 and the level of total cholesterol and LDL cholesterol in blood plasma in patients with hypothyroidism, in contrast to other lipid metabolism indices.

Conclusions

1. Increased level of sVCAM-1 in blood plasma is one of the factors for the formation of endothelial dysfunction and atherosclerotic vascular damage in patients with hypothyroidism, especially under conditions of

idiopathic form of hypothyroidism.

2. The data provided have shown that dyslipidemia and the increase in blood vessel adhesion molecules in blood plasma are factors of the formation of endothelial dysfunction and vascular damage in patients with hypothyroidism.

3. The main proportion of people with aberrant levels of total cholesterol, LDL, sVCAM-1 predominates among patients with idiopathic hypothyroidism.

Keywords: hypothyroidism, dyslipidemia, vascular cell adhesion molecule.

Corresponding author: reab@ukr.net

Резюме

¹В. С. Вернигородський,
Н. М. Фетісова,
М. В. Вернигородська,
Р. В. Валентьєва,
О. В. Мальченко,

Науково-дослідний інститут
реабілітації інвалідів Вінницького
національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова,
вул. Хмельницьке шосе, 104,
м. Вінниця, 21029;

¹Вінницький національний медичний
університету ім. М. І. Пирогова,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця,
21000

ЗВ'ЯЗОК РІВНІВ МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ СУДИННИХ КЛІТИН SVCAM-1 З ПОРУШЕННЯМ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ

Вступ. Гіпотиреоз – захворювання, що характеризується поліморфністю клінічних симптомів. На тлі гіпотиреозу зазнають змін всі без винятку органи і системи.

Мета дослідження. Вивчити поширеність дисліпідемій, субклінічного запального синдрому (за рівнями С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6), вміст sVCAM-1, дослідження зв'язків між метаболічними, прозапальними чинниками та станом судин у хворих на гіпотиреоз.

Матеріали та методи. Визначення показників ліпідного спектру сироватки крові проводили уніфікованими методами: вміст загального холестерину (ХС) у сироватці крові визначався за реакцією з оцтовим ангідридом. Вивчення вмісту маркерів запалення (С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6) визначали імуноферментним методом за наборами «hsCRP ELISA» («DRG», США), «IL-6 ELISA» (Diacclone, Франція) у відповідності до інструкції фірми – виробника. Вміст SVCAM-1 визначали імуноферментним методом з використанням набору «SVCAM-1 ELISA KIT» (Diacclone, Франція) у відповідності до інструкції виробника. Обстежено 101 хворий на гіпотиреоз.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що підвищення вмісту sVCAM-1 в плазмі крові хворих з гіпотиреозом тісно асоціювалось з прогресуванням розладів ліпідного обміну, що продемонстрував аналіз рівнів ліпідів при ранжируванні вмісту молекул адгезії судинних клітин.

Кореляційний аналіз підтвердив наявність достовірного зв'язку між вмістом sVCAM-1 та рівнем загального холестерину і холестерину ЛПНЩ в плазмі крові у пацієнтів з гіпотиреозом, на відміну від інших показників ліпідного обміну.

Висновки. Підвищення рівня sVCAM-1 в плазмі крові є одним із чинників формування ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичного ураження судин у хворих з гіпотиреозом, особливо за умов ідіопатичної форми гіпотиреозу.

Ключові слова: гіпотиреоз, дисліпідемія, молекула адгезії судинних клітин.



Резюме

¹⁾В. С. Вернигородський,
Н. М. Фетісова,
М. В. Вернигородська,
Р. В. Валентьєва,
О. В. Мальченко,

Научно-дослідницький інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. Н. І. Пирогова, ул. Хмельницьке шосе, 104, г. Вінниця, 21029;

¹⁾Вінницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Вінниця, 21000

СВЯЗЬ УРОВНЕЙ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ СОСУДИСТЫХ КЛЕТОК SVCAM-1 С НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

Введение. Гипотиреоз – заболевание, характеризующееся полиморфностью клинических симптомов. На фоне гипотиреоза изменяются все без исключения органы и системы.

Цель исследования. Изучить распространенность дислипидемий, субклинического воспалительного синдрома (по уровням С-реактивного протеина и интерлейкина-6), содержание sVCAM-1, исследование связей между метаболическими, провоспалительными факторами и состоянием сосудов у больных гипотиреозом.

Материалы и методы. Определение показателей липидного спектра сыворотки крови проводили унифицированными методами: содержание общего холестерина (ХС) в сыворотке крови определялся по реакции с уксусным ангидридом. Изучение содержания маркеров воспаления (С-реактивного протеина и интерлейкина-6) определяли иммуноферментным методом с наборами «hsCRP ELISA» («DRG», США), «IL-6 ELISA» (Diacclone, Франция) в соответствии с инструкцией фирмы - производителя. Содержание SVCAM-1 определяли иммуноферментным методом с использованием набора «SVCAM-1 ELISA КИТ» (Diacclone, Франция) в соответствии с инструкцией производителя. Обследовано 101 больной гипотиреозом.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что повышение содержания sVCAM-1 в плазме крови больных с гипотиреозом тесно ассоциировалось с прогрессированием расстройств липидного обмена, продемонстрировал анализ уровней липидов при ранжировании содержания молекул адгезии сосудистых клеток.

Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверной связи между содержанием sVCAM-1 и уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП в плазме крови у пациентов с гипотиреозом, в отличие от других показателей липидного обмена.

Выводы. Повышение уровня sVCAM-1 в плазме крови является одним из факторов формирования эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудов у больных с гипотиреозом, особенно в условиях идиопатической формы гипотиреоза.

Ключевые слова: гипотиреоз, дислипидемия, молекула адгезии сосудистых клеток.

Автор, відповідальний за листування: reab@ukr.net

Вступ

Гіпотиреоз – захворювання, що характеризується поліморфністю клінічних симптомів. На тлі гіпотиреозу зазнають змін всі без винятку органи і системи. Доведено, що дефіцит тиреоїдних гормонів спричиняє суттєві порушення ліпідного обміну, що зумовлюють формування проатерогенних змін, ендотеліальної дисфункції та прогресування ішемічної хвороби серця навіть за умов субклінічного гіпотиреозу [1, 2, 3]. Водночас питання щодо поширеності та особ-

ливостей дисліпідемій у хворих з різними видами гіпотиреозу досі залишається відкритим. В численних наукових дослідженнях доведено, що гіпотиреоїдний надлишок жирової маси супроводжується патологічними змінами ліпідного спектру крові гіперхолестеринемією, гіпертригліцеридемією, атерогенним зсувом співвідношення ліпопротеїдів високої та низької щільності.

За сучасними уявленнями важливу роль у формуванні атеросклерозу відіграє персисту-



вання субклінічного запального процесу, що зокрема підтверджується зростанням С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин-альфа та інших прозапальних чинників в плазмі крові у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, атеросклерозом периферичних судин [4, 5].

Також важливим патогенетичним фактором у виникненні атеросклерозу при гіпотиреозі є молекула адгезії судинних клітин (VCAM-1). При цьому виникає експресія судинних молекул адгезії VCAM-1 в ендотелії судин, що зумовлює адгезію моноцитів та лімфоцитів крові до активованих клітин ендотелію, їх транс локацію в субендотеліальні шари, персистування запального процесу в судинній стінці та прогресування ендотеліальної дисфункції [6, 7]. Існують дані про взаємозв'язок VCAM-1 з маркерами дисліпідемії, метаболічним синдромом. Однак, внесок VCAM-1 в атерогенез і формування судинних уражень за умов гіпотиреозу практично не вивчався.

Мета дослідження

Вивчити поширеність дисліпідемій, субклінічного запального синдрому (за рівнями С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6), вміст sVCAM-1, дослідження зв'язків між метаболічними, прозапальними чинниками та станом судин у хворих на гіпотиреоз.

Матеріали та методи

Визначення показників ліпідного спектру сироватки крові проводили уніфікованими методами: вміст загального холестерину (ХС) у сироватці крові визначався за реакцією з оцтовим ангідридом (метод Ілька), вміст ХС – альфа ліпопротеїнів визначався після осадження бета-ліпопротеїнів гепарином у присутності солей марганцю, вміст тригліцеридів (ТГ) – за реакцією з ацетил-ацетоном після екстрагування сумішшю гептану з ізопропіловим спиртом. Індекс атерогенності розраховувався як співвідношення (ХС – альфа-Х)/альфа – ХС, де ХС – загальний холестерин сироватки крові, альфа – ХС – холестерин альфа-ліпопротеїдів. У роботі використані стандартні набори фірми «Філісіт-діагностик» м. Донецьк. Вивчення вмісту маркерів запалення (С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-6) визначали імуноферментним методом за наборами «hsCRP ELISA» («DRG», США), «ІЛ-6 ELISA» (Diacclone, Франція) у відповідності до інструкції фірми – виробника. Вміст SVCAM-1 визначали імуноферментним методом з використанням набору «SVCAM-1

ELISA KIT» (Diacclone, Франція) у відповідності до інструкції виробника.

Обстежено 101 хворий на гіпотиреоз: 51 хворий з післяопераційним та 50 з ідіопатичним гіпотиреозом, серед них 21 чоловіки та 80 жінок віком від 20 до 60 років.

Обробку первинного матеріалу проводили застосовуючи універсальні статистичні програми «MS Exel XP» та «Statistica SPSS 10,0 for Windows».

Результати та їх обговорення

Встановлено, що підвищення вмісту sVCAM-1 в плазмі крові хворих з гіпотиреозом тісно асоціювалось з прогресуванням розладів ліпідного обміну, що продемонстрував аналіз рівнів ліпідів при ранжируванні вмісту молекул адгезії судинних клітин (табл.1). Так, у хворих з гіпотиреозом з рівнем sVCAM-1 > 500 нг/мл вміст загального холестерину виявився на 13,0 % вищим, ніж в групі з рівнем sVCAM < 500 нг/мл. Виявилось, що серед хворих з «оптимальними» рівнями sVCAM 31 % осіб має оптимальні рівні загального холестерину, в той час, як серед хворих з високими рівнями sVCAM – лише 6 %. Частка осіб з рівнем загального холестерину вищим 6,2 ммоль/л серед хворих з гіпотиреозом з рівнем sVCAM > 500 нг/мл була втричі більшою, ніж серед хворих з рівнем sVCAM < 500 нг/мл.

У пацієнтів з рівнем sVCAM меншим 500 нг/мл вміст холестерину ЛПНЩ за середніми величинами виявився на 18,3 % нижчим, ніж у пацієнтів з рівнем sVCAM > 500 нг/мл. Частка осіб з високим рівнем холестерину ЛПНЩ (вище 4,1 ммоль/л) серед пацієнтів з рівнем sVCAM > 500 нг/мл становила 92 % проти 67 % в групі хворих з «оптимальними» рівнями молекул адгезії.

В той же час, достовірних відмінностей за рівнем ЛПВЩ та між групами пацієнтів з «оптимальними» та високими рівнями sVCAM-1 не виявлено. Вміст тригліцеридів у пацієнтів з високим рівнем sVCAM-1 був вищим, ніж у пацієнтів з рівнем sVCAM-1 < 500 нг/мл, хоча виявлені відмінності не сягали межі вірогідності. Також в цій групі переважали особи з гіпертригліцеридемією.

Кореляційний аналіз підтвердив наявність достовірного зв'язку між вмістом sVCAM-1 та рівнем загального холестерину і холестерину ЛПНЩ в плазмі крові у пацієнтів з гіпотиреозом, на відміну від інших показників ліпідного обміну.



Таблиця 1 – Зв’язок рівнів молекули адгезії судинних клітин sVCAM-1 з порушеннями ліпідного обміну у хворих з гіпотиреозом

Показник		Хворі на гіпотиреоз з рівнем sVCAM-1		Кореляція
		< 500 нг/мл (n=39)	> 500 нг/мл (n=62)	
Загальний ХС, ммоль/л	M ± m	5,39 ± 0,15	6,09 ± 0,09*	0,41**
	< 5,0 (n, %)	12 (31 %)	4 (6 %)*	
	> 6,2 (n, %)	4 (10 %)	26 (42 %)*	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	M ± m	3,44 ± 0,16	4,07 ± 0,10*	0,50**
	< 3 (n, %)	12 (31 %)	5 (8 %)*	
	> 4,1 (n, %)	26 (67 %)	57 (92 %)*	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	M ± m	1,14 ± 0,03	1,13 ± 0,03	-0,04
	> 1,2 (n, %)	11 (28 %)	17 (27 %)	
	< 1,0 (n, %)	7 (18 %)	19 (31 %)	
Тригліцериди, ммоль/л	M ± m	1,62 ± 0,06	1,73 ± 0,10	0,04
	< 1,7 (n, %)	20 (51 %)	38 (61 %)	
	з них > 2,5 (n, %)	0 (0,0 %)	7 (11 %)	

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ відносно групи хворих з вмістом sVCAM-1 меншим 500 нг/мл;
2. ** - достовірні коефіцієнти кореляції ($r \geq 0,20$, $p < 0,05$)

Оцінка індексу атерогенності підтвердила, що високий рівень sVCAM-1 у хворих з гіпотиреозом асоціюється з більш високим ризиком атеросклерозу (рис. 1). Так, у хворих з рівнем

sVCAM-1 меншим 500 нг/мл індекс атерогенності був достовірно меншим на 17,0 %, ніж у хворих з високим рівнем цієї молекули адгезії.

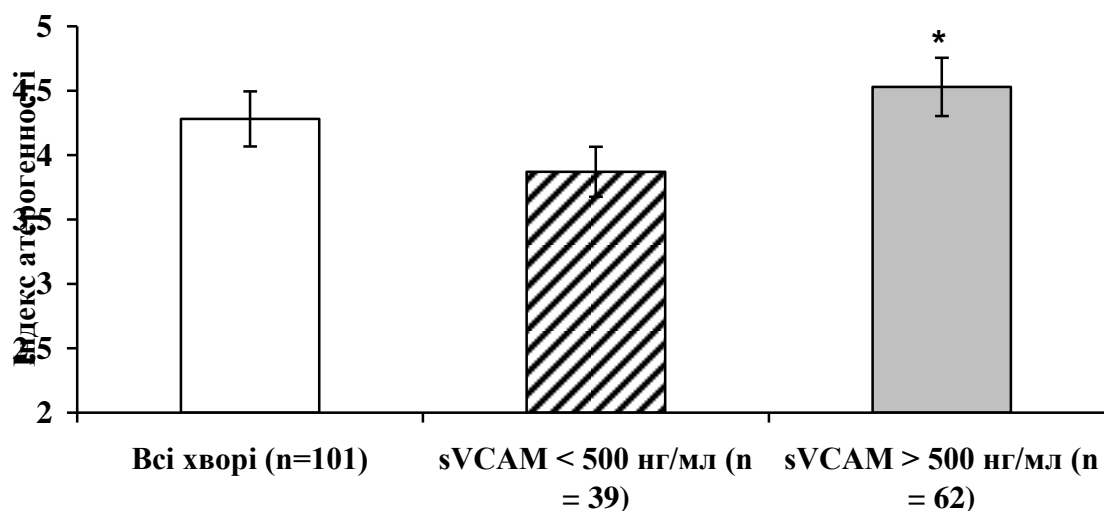


Рисунок 1 – Індекс атерогенності у хворих з гіпотиреозом залежно від рівня молекули адгезії судинних клітин в плазмі крові

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно групи хворих з вмістом sVCAM-1 меншим 500 нг/мл

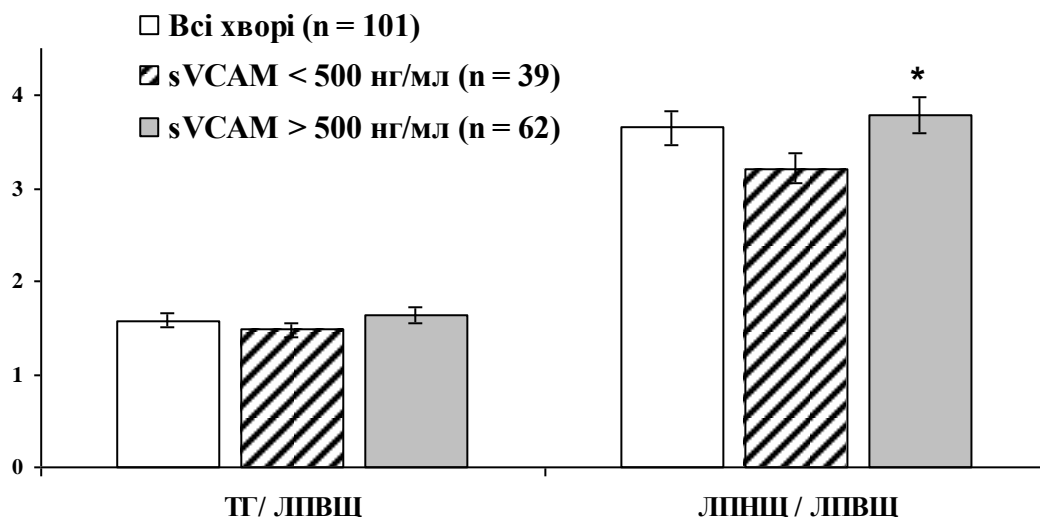


Рисунок 2 – Інтегральні показники ліпідного обміну у хворих з гіпотиреозом залежно від рівня судинної молекули адгезії sVCAM-1 в плазмі крові

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно групи хворих з вмістом sVCAM-1 меншим 500 нг/мл

Аналіз додаткових інтегральних показників відношення проатерогенних та антиатерогенних фракцій ліпідів – ТГ/ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ показав, що накопичення молекули адгезії судинних клітин в плазмі крові у хворих з гіпотиреозом асоціюється з поглибленням ознак дисліпідемії (рис.2).

Слід відзначити, що за показником ТГ/ХС ЛПВЩ різниця між групами хворих з високими

та «оптимальними» рівнями sVCAM-1 не сягала межі вірогідності, в той час як за показником ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ виявлені суттєві достовірні відмінності. Так, показник ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ у хворих з рівнем sVCAM-1 вищим 500 нг/мл був більшим на 18,0 %, ніж у хворих з рівнем sVCAM-1 меншим 500 нг/мл.

Висновки

1. Підвищення рівня sVCAM-1 (> 500 нг/мл) в плазмі крові є одним із чинників формування ендотеліальної дисфункції та атеросклеротичного ураження судин у хворих з гіпотиреозом, особливо за умов ідіопатичної форми гіпотиреозу.

2. Наведені нами дані засвідчили, що дисліпідемія та підвищення рівня молекул адгезії судинних клітин в плазмі крові є чинниками формування ендотеліальної дисфункції та ураження судин у хворих з гіпотиреозом.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають в тому, що визначення рівнів вмісту sVCAM-1 в крові у хворих на гіпотиреоз дозво-

ляє профілакувати атеросклеротичне ураження судин, особливо при ідіопатичній формі гіпотиреозу.

References (список літератури)

- Zelins'ka NB. [The state of regional hemodynamics in patients with hypothyroidism] *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynnna khirurgiya*. 2009;26(1):3–8.
- Pan'kiv VI. *Praktychna tyreoyidolohiya* [Practical thyroidology]. Donetsk: Vydavets' Zaslavs'kyu Publ., 2011. 224 p.
- Katerynychuk VI, Katerynychuk IP. [Cardiovascular pathology is caused by hypothyroidism]. *Endokrynolohiya*. 2012;17(1):106–112.
- Mykhaylenko OYU, Zubkova SH. [Structure and hemodynamics of extra cranial carotid arteries in patients with hypothyroidism]. *Endokrynolohiya*. 2012; 17(1):32–36.
- Jha HC, Divya A, Prasad J, Mittal A. Plasma circulatory markers in male and

- female patients with coronary artery disease. *Heart Lung*. 2010;39(4):296–303.
6. Karasek D, Vaverkova H, Frysak Z, Halenka M, Jackuliakova D, Novotny D, Lukes J. Soluble intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in asymptomatic dyslipidemic subjects. *Int. Angiol*. 2011;30(5):441–50.
7. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism*. 2005;54(8):10–20.

(received 26.09.2017, published online 09.01.2018)

(одержано 26.09.2017, опубліковано 09.01.2018)

