

УДК 616-018.74:575.113:[616.44-008.64+616.366-002.2

ПРИСЯЖНЮК І.В., ПАШКОВСЬКА Н.В.

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

АСОЦІАЦІЯ ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ З Т894G ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ МОНООКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ І СУПУТНІЙ ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

Резюме. Досліджено асоціацію Т894G поліморфізму гена eNOS з окремими показниками ендотеліальної функції у хворих на гіпотиреоз і супутній хронічний некалькульозний холецистит. У пацієнтів із Т-алеллю відзначено вірогідне зростання на 33,1 % ($P = 0,01$) кількості десквамованих ендотеліоцитів у крові порівняно з такою в обстежених носіїв GG-генотипу. Також встановлено на 10,4 % ($P = 0,04$) вищу концентрацію загальних стабільних метаболітів монооксиду азоту та на 10,8 % ($P = 0,02$) більший рівень нітрат-аніонів у крові щодо групи порівняння. У хворих на гіпотиреоз із супутнім хронічним холециститом вміст судинного ендотеліального фактора росту в носіїв Т-алелі на 27,7 % ($P = 0,03$) переважав такий у пацієнтів із GG-генотипом.

Ключові слова: хронічний холецистит, гіпотиреоз, ген eNOS, судинний ендотеліальний фактор росту.

Вступ

Відомо, що у хворих на гіпотиреоз знижується метаболізм у тканинах, чутливих до тиреоїдних гормонів, охоплюючи вуглеводний, жировий і білковий обміни. У свою чергу, зазначені зміни часто поєднуються із захворюваннями органів шлунково-кишкового тракту, зокрема з хронічним холециститом [6]. Тиреоїдні гормони впливають на секрецію та виділення жовчі, тому будь-які зміни функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) призводять до порушень фізичних і біохімічних властивостей жовчі, моторики жовчного міхура та біліарного тракту в цілому [5]. Більше того, низька концентрація тироксину в крові спричинює гіпертонус сфінктера Одді, що зумовлює більш тривале перебування жовчі в протоковій системі печінки, що є одним із факторів розвитку хронічного холециститу [9].

Окрім зазначених механізмів, значна увага приділяється дослідженню ролі ендотеліальної дисфункції у розвитку патологічних змін різних органів за умов гіпотиреозу [4]. У роботах R. Napoli et al. встановлено, що гіпотиреоз асоціюється з ендотелій- та неендотелій-залежною судинною дисфункцією, що виникає навіть у випадку нетривалого зниження рівнів гормонів ЩЗ у крові [14]. У свою чергу, порушення функціонального стану ендотелію є важливим компонентом в патогенезі хронічного холециститу [7].

Серед ключових генів, які відіграють роль у регуляції тону судин, важлива роль належить гену eNOS

[10], що кодує синтез ферменту, відповідального за продукцію монооксиду азоту (NO) в судинній стінці, — одного з найбільш важливих вазодилаторів, антиагрегантів і антиоксидантів [3]. Зменшення активності eNOS, що властиво для окремих алельних варіантів зазначеного гена, призводить до зниження рівня експресії NO-синтази й нестачі NO, що проявляється дисфункцією ендотелію та спричиняє посилення атерогенезу й атеротромбозу [13]. Зокрема, 894G>T варіант поліморфізму гена eNOS характеризується тим, що носійство мінорної Т-алелі спричиняє зниження активності ферменту eNOS [15] і зменшення концентрації NO [16]. Численні дослідження, присвячені 894G>T поліморфізму цього гена, виявили асоціацію мінорної Т-алелі з вищою частотою розвитку інфаркту міокарда й артеріальної гіпертонії [1, 8].

Відомий зв'язок експресії гена eNOS із розвитком захворювань гепатобіліарної системи. Зокрема, С. Selmi et al. вважають, що різні генетичні варіанти цього гена (894G/T, -786T/C) асоціюють із тяжкістю первинного міліарного цирозу печінки [12]. В експериментальних дослідженнях Y. Nozaki et al. встановили, що недостатня концентрація NO може посилити

© Присяжнюк І.В., Пашковська Н.В., 2016

© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Таблиця 1. Олігонуклеотидні праймери

Ген (поліморфізм)	Послідовність праймерів (5'-3')	Розмір ампліфікованої ділянки ДНК
eNOS (G894T)	AAGGCAGGAGACACTGATGGA-forward CCCAGTCAATCCCTTTGGTGCT-reverse	248 п.н.

прогресування ранніх стадій неалкогольної жирової хвороби печінки [11].

Відомо, що гіпотиреоз погіршує ендотелій-залежну вазодилатацію, у той час як гіпертиреоз збільшує вироблення ендотеліального монооксиду азоту [20]. В експериментальному дослідженні I. Rodríguez-Gómez et al. показано, що активність eNOS та iNOS у нирках, серці та аорті підвищувалася в щурів із гіперфункцією ЩЗ та знижувалася у тварин із гіпотиреозом [17].

Мета дослідження: дослідити ймовірну асоціацію T894G поліморфізму гена eNOS з окремими показниками ендотеліальної функції у хворих на гіпотиреоз і супутній хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ).

Матеріал і методи

У дослідженні взяли участь 52 пацієнти з гіпотиреозом і супутнім хронічним некалькульозним холециститом (середній вік $46,1 \pm 14,4$ року). У групу контролю увійшли 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю до обстежених пацієнтів. Усі обстежені пацієнти та практично здорові особи дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Кров брали натще з ліктьової вени. Як антикоагулянт застосовували 5% розчин етилендіамінтетраацетату динатрієвої солі.

Кількість циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин у крові розраховували за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н. Петрищева і співавт. [2]. Стабільні метаболіти NO визначали за вмістом нітрит-аніону (NO_2) й суми NO_2 і нітрат-аніону (NO_3) в крові фотокolorиметричним методом за допомогою реактиву Гріса [18]. Концентрацію VEGF досліджували в плазмі крові імуноферментним методом.

Дослідження T894G поліморфізму гена eNOS проводили у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Молекулярно-генетичне дослідження ґрунтувалося на виділенні геномної ДНК з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «innuPREPBloodDNAMiniKit» (Analytik Jena, Німеччина) із застосуванням центрифужних фільтрів. Дослідження поліморфних варіантів

гена eNOS (G894T) (rs1799983) здійснювали методом ПЛР за модифікованими протоколами зі специфічними олігонуклеотидними праймерами компанії Metabion (табл. 1) [19] та подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ).

Для забезпечення відповідного температурного режиму ПЛР пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю розміщували в ампліфікатор FlexCyclerBU (Analytik Jena, Німеччина).

Отримані продукти ампліфікації (амплікони) гена eNOS (G894T) оцінювалися в гель-електрофорезі, та лише за наявності відповідного фрагмента ДНК 248 п.н. здійснювався подальший аналіз ПДРФ. Для цього отримані амплікони підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції MboI (Thermo Scientific, США).

ПДРФ аналіз проводили в мікротермостаті при 37°C протягом 12 годин. Реакцію зупиняли підвищенням температури до 65°C упродовж 20 хвилин. Стан ампліфікаційних і рестрикційних фрагментів аналізували в 2% агарозному гелі (агароза виробництва компанії Cleaver Scientific, Великобританія), з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної ваги GeneRuler 50 bpDNA Ladder (Thermo Scientific, США). Візуалізували отримані результати в транслюмінаторі з використанням комп'ютерної програми Vitran. На рис. 1 наведена електрофореграма фрагментів рестрикційного аналізу гена eNOS (G894T).

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди й медіани та за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна — Уїтні. Відповідність розподілу генотипів до закону Харді — Вайнберга перевіряли за допомогою тесту χ^2 -квадрат.

Результати

Визначено T894G поліморфізм гена eNOS у 52 хворих на гіпотиреоз із супутнім ХНХ та 20 практично здорових осіб. Розподіл генотипів зазначеного поліморфізму гена вказаний у табл. 2.

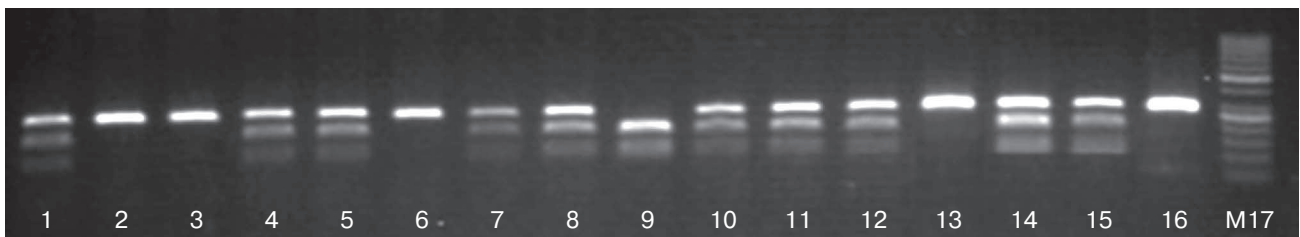


Рисунок 1. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів гена eNOS; зразки 2, 3, 6, 13, 16 — генотип GG, зразки 1, 4, 5, 7, 8, 10–12, 14, 15 — генотип GT, зразок 9 — генотип T, M — маркер молекулярної ваги.

У групі практично здорових осіб виявлено: 1 носій (5,0 %) ТТ-генотипу, 10 гетерозиготних носіїв (50,0 %), 9 носіїв GG-генотипу (45,0 %). Т-алель гена eNOS серед практично здорових осіб спостерігали в 12 (30,0 %) випадках із 40 виділених алелей, G-алель — у 28 (70,0 %) відповідно. Відповідність розподілу генотипів до закону Харді — Вайнберга в контрольній групі була перевірена за допомогою тесту χ -квадрат із 1-м ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у контрольній групі відповідає закону Харді — Вайнберга.

У групі хворих на гіпотиреоз із супутнім ХНХ носіїв ТТ-генотипу було 4 (7,7 %), TG — 20 (38,5 %), GG — 28 (53,8 %); Т-алель гена eNOS спостерігали в 28 (26,9 %) випадках із 104 виділених алелей, G-алель — у 76 (73,1 %) відповідно. Використавши тест χ -квадрат із двома ступенями свободи, не вдалося виявити статистично значущі відмінності в розподілі генотипів у групі хворих та в групі практично здорових людей ($P > 0,05$).

За допомогою методу визначення відношення шансів (OR) встановлено, що поширеність Т- та G-алелей вірогідно не відрізнялася в групі пацієнтів із гіпотиреозом і супутнім ХНХ та у групі практично здорових осіб — OR = 0,86 (95% ДІ 0,39–1,92).

Проаналізовано показники функції ендотелію в обстежених хворих залежно від Т894G поліморфізму гена eNOS (табл. 3). Оскільки кількість носіїв ТТ-генотипу була обмежена ($n = 4$), ми проводили аналіз показників за наявністю мінорної Т-алелі.

У результаті дослідження особливостей функціонального стану ендотелію в крові обстежених пацієнтів обох груп встановлено вірогідне збільшення вмісту десквамованих ендотеліоцитів у крові порівняно з таким у практично здорових осіб. Зокрема, у пацієнтів із GG-генотипом гена eNOS таке зростання становило 47,2 % ($P < 0,001$), у хворих носіїв Т-алелі — 96,0 % ($P < 0,001$) порівняно з контрольними показниками відповідно.

Таблиця 2. Розподіл Т894G поліморфізму гена eNOS у хворих на гіпотиреоз із супутнім хронічним холециститом та практично здорових осіб

Генотипи гена eNOS	Пацієнти з гіпотиреозом і супутнім хронічним холециститом, $n = 52$		Практично здорові особи, $n = 20$	
	Абс. к-ть, n	%	Абс. к-ть, n	%
ТТ	4	7,7	1	5,0
TG	20	38,5	10	50,0
GG	28	53,8	9	45,0

Більше того, у хворих із Т-алеллю відзначали вірогідне зростання на 33,1 % ($P = 0,01$) кількості десквамованих ендотеліоцитів у крові порівняно з такою в обстежених носіїв GG-генотипу, що вказує на більш значне ушкодження ендотелію у хворих із мінорною Т-алеллю гена eNOS.

Обговорення

У пацієнтів обох дослідних груп спостерігали вірогідне зростання вмісту стабільних метаболітів монооксиду азоту в крові порівняно з таким показником у практично здорових осіб. У хворих на гіпотиреоз із супутнім ХНХ носіїв GG-генотипу таке збільшення становило 13,2 % ($P = 0,003$), у пацієнтів із Т-алеллю — 24,9 % ($P = 0,002$) відповідно (табл. 3). Також для обох обстежених груп властиве збільшення у крові рівнів нітрит-аніону на 25,1 % ($P = 0,048$) і 36,5 % ($P = 0,04$) та нітрат-аніону — на 9,0 % ($P = 0,04$) і 20,8 % ($P = 0,008$) відповідно порівняно з такими в практично здорових осіб (табл. 3).

У пацієнтів — носіїв Т-алелі реєстрували вірогідно вищу на 10,4 % ($P = 0,04$) концентрацію загальних ста-

Таблиця 3. Особливості функціонального стану ендотелію в крові хворих на гіпотиреоз із супутнім хронічним холециститом залежно від Т894G поліморфізму гена eNOS

Показник	ПЗО, $n = 20$	Хворі на гіпотиреоз і супутній хронічний холецистит, $n = 52$	
		Носії GG-генотипу, $n = 28$	Носії Т-алелі, $n = 24$
Ендотеліоцити ($10^4/\text{л}$)	$6,50 \pm 0,39$	$9,57 \pm 0,83$ $P_1 < 0,001$	$12,74 \pm 1,10$ $P_1 < 0,001$ $P_2 = 0,01$
Стабільні метаболіти NO ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$), мкмоль/л	$45,84 \pm 2,87$	$51,87 \pm 1,89$ $P_1 = 0,003$	$57,25 \pm 1,90$ $P_1 = 0,002$ $P_2 = 0,04$
Нітрит-аніон, мкмоль/л	$11,98 \pm 1,71$	$14,99 \pm 1,06$ $P_1 = 0,048$	$16,35 \pm 1,09$ $P_1 = 0,04$
Нітрат-аніон, мкмоль/л	$33,86 \pm 1,53$	$36,90 \pm 1,11$ $P_1 = 0,04$	$40,90 \pm 1,14$ $P_1 = 0,008$ $P_2 = 0,02$

Примітки: ПЗО — практично здорові особи; P_1 — вірогідність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових людей, P_2 — вірогідність відмінностей порівняно з показниками в обстежених пацієнтів — носіїв GG-генотипу.

більших метаболітів NO, ніж у хворих із GG-генотипом. Такі зміни відбувалися переважно за рахунок вірогідно більшого вмісту нітрат-аніонів, що у пацієнтів — носіїв Т-алелі на 10,8 % ($P = 0,02$) переважав відповідний показник у хворих із GG-генотипом. Вірогідної різниці у рівнях нітрит-аніонів у крові обстежених пацієнтів залежно від алельного поліморфізму гена eNOS не спостерігали.

В обстежених пацієнтів — носіїв різних алельних варіантів гена eNOS відзначали вірогідно вищий вміст у крові судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), який у носіїв GG-геотипу був у 2,16 раза ($P = 0,004$), а у носіїв Т-алелі — у 2,76 раза ($P = 0,0001$) більший за відповідний показник у крові осіб групи контролю (табл. 4). Більше того, у хворих на гіпотиреоз із супутнім ХНХ, носіїв Т-алелі, рівень VEGF на 27,7 % ($P = 0,03$) переважав такий у пацієнтів із GG-генотипом.

Висновки

1. Поширеність мінорної Т-алелі Т894G поліморфізму гена ендотеліальної синтази монооксиду азоту у хворих на гіпотиреоз із супутнім хронічним холециститом статистично не відрізняється від такої в практично здорових людей.

2. Носійство Т-алелі гена ендотеліальної синтази монооксиду азоту у хворих на гіпотиреоз із супутнім хронічним холециститом асоціюється з вірогідно більшою кількістю десквамованих ендотеліоцитів, вищою концентрацією нітрат-аніонів і загальних стабільних метаболітів монооксиду азоту, а також більш високим рівнем судинного ендотеліального фактора росту в крові, що вказує на більш виражену дисфункцію ендотелію в таких пацієнтів.

Перспективу подальших досліджень вбачаємо в поглибленні досліджень можливих зв'язків поліморфних варіантів гена eNOS з перебігом хронічних захворювань гепатобіліарної системи на фоні гіпофункції ШЗ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Абдалла Х. Распределение генотипов и встречаемость аллелей генов SETP и eNOS у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Х. Абдалла // *Україн. терапевт. журн.* — 2011. — № 2. — С. 56-61.
2. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов и др // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2001. — Т. 1. — С. 50-52.
3. Клинико-генетические аспекты гипотензивного ответа и обратного развития гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией / В.С. Моисеев, Е.П. Коровина, Ж.Д. Кобалава [и др.] // *Тер. архив.* — 2002. — № 10. — С. 30-37.
4. Коваленко О.Є. Особливості перебігу гіпертонічної енцефалопатії у хворих з гіпотиреозом / О.Є. Коваленко, О.В. Литвин // *Український медичний альманах.* — 2011. — Т. 14, № 6. — С. 103.

Таблиця 4. Вміст ендотеліального фактора росту судин у крові хворих на гіпотиреоз із супутнім хронічним холециститом залежно від Т894G поліморфізму гена eNOS

Показник	ПЗО, n = 10	Хворі на гіпотиреоз і супутній хронічний холецистит, n = 35	
		Носії GG-генотипу, n = 18	Носії Т-алелі, n = 17
VEGF, пг/мл	70,0 ± 6,27	151,40 ± 16,14 $P_1 = 0,004$	193,30 ± 20,99 $P_1 = 0,0001$ $P_2 = 0,03$

Примітки: ПЗО — практично здорові особи; P_1 — вірогідність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових людей, P_2 — вірогідність відмінностей порівняно з показниками в обстежених пацієнтів — носіїв GG-генотипу.

5. Павловський М.П. Особливості лікування пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою і тиреотоксикозом / М.П. Павловський, О.М. Сироїд, В.І. Коломійцев // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* — 2012. — № 2(39). — С. 77-78.

6. Паньків В.І. Синдром гіпотиреозу / В.І. Паньків // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* — 2012. — № 5. — С. 83-87.

7. Показники синдрому ендегенної «метаболічної» інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, при застосуванні комбінованої терапії / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеєнко, В.М. Фролов та ін. // *Сучасна гастроентерологія.* — 2012. — № 1. — С. 19-24.

8. Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази і коннексина-37 як фактор ризику розвитку інфаркту міокарда у лиць без коронарного анамнезу / А.В. Балацкій, Е.Ю. Андреевко, Л.М. Самоходская [та ін.] // *Тер. архив.* — 2013. — № 9. — С. 18-22.

9. Сироїд О.М. Ендокринні чинники патогенезу жовчнокам'яної хвороби / О.М. Сироїд // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина».* — 2011. — № 2. — С. 233-236.

10. Спиридонова М.Г. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности / М.Г. Спиридонова, Е.А. Трифонова, С.В. Фадюшина // *Медицинская генетика.* — 2007. — № 7. — С. 38-42.

11. Deficiency of eNOS exacerbates early-stage NAFLD pathogenesis by changing the fat distribution / Y. Nozaki, K. Fujita, K. Wada // *BMC Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 15(1). — P. 177.

12. Genetic variant of endothelial nitric oxide synthase in patients with primary biliary cirrhosis: association with disease severity / C. Selmi, M. Zuin, M.L. Biondi [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* — 2003. — Vol. 18. — P. 1150-1155.

13. Harrison D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D.G. Harrison // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100(9). — P. 2153-2157.

14. Impaired endothelial- and nonendothelial-mediated vasodilation in patients with acute or chronic hypothyroidism /

R. Napoli, V. Guardasole, E. Zarra [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2010. — № 72(1). — P. 107-111.

15. Intracellular processing of endothelial nitric oxide synthase isoforms associated with differences in severity of cardiopulmonary disease: cleavage of proteins with aspartate vs. position 298 / M. Tesaro, W.C. Thompson, P. Rogliani [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97. — P. 2832-2835.

16. Khalkhai-Ellis Z. Nitric oxide regulation of maspin expression in normal mammary epithelial and breast cancer cells / Z. Khalkhai-Ellis, M.J. Hendrix // *Am. J. Pathol.* — 2003. — Vol. 162. — P. 1411-1417.

17. L-Arginine metabolism in cardiovascular and renal tissue from hyper- and hypothyroid rats / I. Rodríguez-Gómez, J.N. Moliz, A. Quesada [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. — 2015. — Vol. 23. — P. 153-157.

18. Lazebnik L.B. The role of nitric oxide (NO) in the etiopathogenesis of some digestive organs diseases / L.B. Lazebnik, V.N. Drozdov, E.N. Barishnykov // *Experimental and Clinical gastroenterology*. — 2005. — № 2. — P. 4-11.

19. The role of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) T-786C, G894T, and 4a/b gen polymorphisms in the risk of idiopathic male infertility / M.R. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad [et al.] // *Molecular Reproduction and Development*. — 2010. — Vol. 77(8). — P. 720-727.

20. Thyroid hormone affects both endothelial and vascular smooth muscle cells in rat arteries / Y. Cai, M.M. Manio, G.P. Leung [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 747. — P. 18-28.

Отримано 18.02.16 ■

Присяжнюк И.В., Пашковская Н.В.

Кафедра клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

АССОЦИАЦИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ С Т894G ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ МОНООКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ И СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Резюме. Исследована ассоциация Т894G полиморфизма гена eNOS с отдельными показателями эндотелиальной функции у больных гипотиреозом и сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом. Установлено, что у больных с Т-аллелью отмечали достоверное увеличение на 33,1 % ($P = 0,01$) количества десквамированных эндотелиоцитов в крови по сравнению с таковым у обследованных носителей GG-генотипа. Также у таких пациентов наблюдали на 10,4 %

($P = 0,04$) выше концентрацию общих стабильных метаболитов оксида азота и на 10,8 % ($P = 0,02$) больше уровень нитрат-анионов в крови. У больных гипотиреозом и сопутствующим хроническим холециститом носителей Т-аллели содержание сосудистого эндотелиального фактора роста на 27,7 % ($P = 0,03$) превышало таковое у пациентов с GG-генотипом.

Ключевые слова: хронический холецистит, гипотиреоз, ген eNOS, фактор роста эндотелия сосудов.

Prisazhniuk I.V., Pashkovska N.V.

Department of Clinical Immunology, Allergy and Endocrinology, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

ASSOCIATION OF CERTAIN ENDOTHELIAL FUNCTION INDICATORS WITH T894G POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND CONCOMITANT CHRONIC CHOLECYSTITIS

Summary. The association of the T894G endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphism with certain indicators of endothelial function in patients with hypothyroidism and concomitant chronic non-calculous cholecystitis was investigated. Significant increase by 33.1 % ($P = 0.01$) of desquamated endothelial cells number in the blood was found in patients with T-allele compared with that of in GG-genotype carriers. Also, the concentration of total nitric oxide stable metabolites was 10.4 % ($P = 0.04$) higher and

the level of nitrate anions in the blood was 10.8 % ($P = 0.02$) higher than in comparison group. Among patients with hypothyroidism and concomitant chronic cholecystitis, the content of vascular endothelial growth factor was 27.7 % ($P = 0.03$) higher in T-allele carriers as compared with patients with GG-genotype.

Key words: chronic cholecystitis, hypothyroidism, eNOS gene, vascular endothelial growth factor.