

## КИСЛОРОДНЫЙ ГОМЕОСТАЗ С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА NOS<sub>3</sub>

Жадько Д. Д.<sup>1</sup>, Навойчик В. П.<sup>2</sup>,  
Конон И. Т.<sup>3</sup>, Альджабери М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, г. Гродно, Беларусь

<sup>3</sup>Областной диспансер спортивной медицины, г. Гродно, Беларусь

*zhadzko@mail.ru*

**Введение.** Оксид азота (NO) является мощным вазодилатором и антиоксидантом, ингибирует агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии эндотелия, сигнальная молекула, участвующая в регуляции многих физиологических и патологических процессов [1]. В организме NO синтезируется под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы (NOS<sub>3</sub>), его активность регулируется соответствующим геном, [2], однако его влияние на кислородтранспортную функцию крови изучено недостаточно.

**Цель** – оценка кислородного гомеостаза с учетом полиморфизма T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

**Методы исследования.** Группу испытуемых составили здоровые молодые мужчины 18-24 лет (n=165), у которых в состоянии покоя, натошак забирали кровь из локтевой вены. Определяли полиморфизм T786C на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия), а также напряжение кислорода (pO<sub>2</sub>) и углекислого газа (pCO<sub>2</sub>), содержание кислорода (CvO<sub>2</sub>), насыщение крови кислородом (SO<sub>2</sub>), уровень гемоглобина (Hb), метгемоглобина (MetHb), кислородную емкость крови (OC), pH, концентрацию бикарбоната (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), стандартного бикарбоната (SBC), общей углекислоты (TCO<sub>2</sub>), уровень реального (ABE) и стандартного (SBE) недостатка/избытка буферных оснований на газоанализаторе «Stat Profile pHox Plus L» (NOVA Biomedical, США). О степени сродства гемоглобина к кислороду судили по показателю p50 (напряжение кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщается O<sub>2</sub> на 50%) в стандартных (p50<sub>станд</sub>: температура 37°C, pH=7,4, pCO<sub>2</sub>=40 мм рт. ст.) и реальных условиях (p50<sub>реал</sub>).

Используя уравнение Хилла, по полученным значениям  $p50$  рассчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

**Результаты и их обсуждение.** Распределение генотипов полиморфного варианта T786C в данной выборке не отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга, что свидетельствует об отсутствии сторонних влияний (мутации, дрейф генов, неслучайное скрещивание) на генетическую структуру данной выборки. Гомозиготный доминантный генотип TT найден у 37,0% добровольцев, гетерозиготный TC – у 47,3%, гомозиготный рецессивный – у 15,8%.

У лиц с генотипом TT насыщение крови кислородом на 14,9% ( $p=0,049$ ) выше, чем при генотипе TC, и на 30,0% ( $p=0,039$ ) выше, чем при генотипе CC. Оценка по доминантной модели показала, что у добровольцев с TT-генотипом насыщение кислородом на 16,2% ( $p=0,024$ ) выше. При этом статистически значимых различий напряжения кислорода, углекислого газа и содержания кислорода в венозной крови не установлено. pH крови при генотипе TT на 0,1% ( $p=0,006$ ) в сравнении с TC-генотипом, и на 0,2% ( $p=0,020$ ) – в сравнении с CC-генотипом. Сопоставление по доминантной модели показало на 0,2% ( $p=0,003$ ) более высокий pH у лиц с генотипом TT.

Интерес представляет эффект полиморфизма T786C на сродство гемоглобина к кислороду. Значения  $P50_{\text{станд}}$  при доминантном генотипе на 2,6% ( $p=0,040$ ) выше, чем при гетерозиготном, и на 4,5% ( $p=0,007$ ) выше, чем при рецессивном. Сравнение по доминантной модели отражает на 2,9% ( $p=0,014$ ) более высокие значения  $P50_{\text{станд}}$  у испытуемых с генотипом TT. В реальных условиях наблюдается схожая тенденция. У лиц с генотипом TT  $P50_{\text{акт}}$  на 2,2% ( $p=0,028$ ) выше, чем у добровольцев, имеющих TC, и на 3,7% ( $p=0,001$ ) выше, чем при генотипе CC. В доминантной модели испытуемые с TT-генотипом имеют на 2,5% ( $p=0,005$ ) более высокие значения  $P50_{\text{реал}}$ . В свою очередь сопоставление по рецессивной модели показало на 2,6% ( $p=0,038$ ) более высокие значения  $P50_{\text{реал}}$ , чем у людей с генотипом CC. Эти данные свидетельствуют о том, что аллель T обеспечивает более правостороннее положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

Следует отметить, что NO наряду с другими факторами (рН, рСО<sub>2</sub>, 2,3-дифосфоглицерат) является своеобразным аллостерическим регулятором функциональной активности гемоглобина путем образования разных NO-форм: S-нитрозогемоглобин, нитрозилгемоглобин, метгемоглобин, которые в значительной степени определяют кислородсвязывающие свойства крови [3]. На реакцию нитритов с гемоглобином динамически влияет его сродство к кислороду и аллостерическое равновесие между Т- и R-состояниями, высокое сродство к O<sub>2</sub> увеличивает нитритредуктазную способность гемоглобина [4]. Повышение сродства гемоглобина к кислороду при более низких концентрациях NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у лиц, имеющих аллель С, возможно, является следствием компенсаторных механизмов, направленных на регуляцию NO в организме.

**Выводы.** Результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм T786C гена NOS<sub>3</sub> участвует в формировании кислородного гомеостаза.

#### Литература

1. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS // J Pharmacol Sci. – 2015. – Vol. 129, № 2. – P. 83-94.
2. Marsden P.A., Heng H.H. et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene // J. Biol. Chem. – 1993. – № 23. – P. 17478-17488.
3. Bonaventura C., Henkens R., Alayash A.I. et al. Molecular controls of the oxygenation and redox reactions of hemoglobin // Antioxid. Redox Signal. – 2013. – Vol. 18, № 17. – P. 2298-2313.
4. Jensen F.B. Nitric oxide formation from the reaction of nitrite with carp and rabbit hemoglobin at intermediate oxygen saturations // FEBS J. – 2008. – № 13. – P. 3375-3387.