

Выводы. Установлено, что в период самой короткой продолжительности светлой части суток после активации мыслительной деятельности мозга у генотипов ТТ по маркеру Т311 гена CLOCK наблюдается повышение утомляемости, снижение уровня активного внимания и умственной работоспособности, у гомозиготного типа GG по маркеру G/A гена PER2 – снижение скорости и точности выполнения задания и повышения утомляемости, у генотипа CC по маркеру C/T гена CRY1 – понижение внимания и увеличение утомляемости. Изучение молекулярно-генетических и физиологических механизмов влияния полиморфных маркеров циркадных генов способствует пониманию аллостатического реагирования организма и разработке новых подходов в профилактической медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова О.С. Аллостатическая и гомеостатическая регуляция как показатель изменения функционального состояния взрослых людей при стрессорной нагрузке // Вестник психофизиологии. – 2022. – № 2. – С. 50–58.
2. McEwen B.S., Karatsoreos I.N. What Is Stress? In: Choukèr A. (eds) Stress Challenges and Immunity in Space // Springer, Cham. – 2020. – P. 19–42.
3. Шишко Е.Д., Гамалея Н.Ф., Минченко А.Г. Суточный ритм, циркадианные гены и злокачественные новообразования. Обзор // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 1–5.
4. Гостюхина А.А., Зайцев К.В., Замошина Т.А. и др. Сезонные особенности содержания кортикостерона в сыворотке крови крыс после физического переутомления в условиях светового десинхроноза // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 1. – С. 50–55.
5. Vallim J.R.D.S., Lima G.S., Tsuji H.M.S. et al. Mediation analysis of circadian preferences and other behavioral and sociodemographic factors associated with subjective well-being in undergraduate students // Chronobiol. Int. – 2023. – Vol. 40, № 4. – P. 376–388.
6. Price K.H., Dziema H., Aten S. et al. Modulation of learning and memory by the targeted deletion of the circadian clock gene Bmal1 in forebrain circuits // Behav. Brain Res. – 2016. – № 308. – P. 222–235.

ГОРМОН КЛОТО И СИСТЕМА ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Глуткина Н. В.¹, Гуляй И. Э.¹, Прокопович Т.В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Введение. В 1997 году японским ученым М. Kuro-o et al. открыт ген, который замедляет процесс старения. Он был назван Клото в честь богини из греческой мифологии, прядущей нить жизни. Этот протеин состоит

из 1014 аминокислот и имеет массу около 130 кДа, сигнальную последовательность на N-конце и трансмембранный домен с коротким цитоплазматическим доменом на C-конце. Внеклеточный домен Клото состоит из двух внутренних повторов (KL1 and KL2) гомологичных последовательностей β -глюкозидазы. Данный протеин экспрессируется в разных тканях (особенно его много в почках). У человека ген Клото расположен на хромосоме 13q12, которая образует две мРНК, кодирующие соответственно две формы белка α -Клото. Одна из них кодирует его трансмембранную форму, а вторая – укороченную растворимую форму. Обе α -формы идентифицированы в центральной нервной системе, а уровень экспрессии секретируемой формы во всех изученных тканях человека выше, чем мембранной формы, и количество обеих форм в мозге снижается при старении [1]. Кроме белка α -Клото обнаружены гомологичные ему белки – β -форма и белок, родственник Клото. β -Клото локализован в клеточной мембране преимущественно клеток печени и белой жировой ткани, его аминокислотная последовательность на 41% идентична последовательности α -формы. β -Клото образует комплекс с рецепторами FGFR1c и FGFR4 и посредством их реализует действие FGF21 и FGF15/19 по активации клеточного сигналинга, выполняет главным образом функции регуляции метаболизма, синтеза жирных кислот и их утилизации, процессов независимо от α -Клото [1]. Посттрансляционная модификация белка Клото является механизмом регуляции его активности, которая обеспечивает реализацию различных сигнальных путей [3], возможно и реализуемых через газотрансмиттеры. Растворимая форма белка Клото играет важную роль в различных процессах организма, включая транспорт ионов, трансдукции сигнала, участвует в регуляции метаболизма кальция, паратиреоидного гормона и др. [2].

Цель. Изучение гормона Клото и системы газотрансмиттеров у пациентов с коронавирусной инфекцией (вирус-ассоциированной пневмонией).

Методы исследования. Исследовались пациенты с коронавирусной инфекцией COVID-19 (n=46) с вирус-ассоциированной пневмонией, диагноз был установлен на основании верификации вируса при качественном определении РНК SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом. Степень тяжести вирусной пневмонии определяли по регионарной классификации диагностики и лечению COVID-19. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, давали письменное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и одобрено этическим комитетом УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Продукция монооксида азота (NO) измеряли по содержанию нитрат/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) в плазме крови с помощью реактива Грисса

на спектрофотометре Solar PV1251C при длине волны 540 нм. Содержание сероводорода (H_2S) определяли спектрофотометрическим методом, основанном на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N, N-диметил-парафенилендиамина солянокислого в присутствии хлорного железа при длине волны 670 нм. Методом иммуноферментного анализа определяли содержание различных типов белка Клото с помощью наборов ELISE Kit.

Использовались методы непараметрической статистики с применением программы «Statistica 10.0». Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Концентрация нитрат/нитритов была существенно выше у пациентов в начале заболевания, чем у здоровых лиц. Проведенная терапия привела к снижению данного параметра. Уровень сероводорода у пациентов в начале заболевания был ниже в сравнении со здоровыми лицами, а после проведенной терапии возрастал.

При создании средств коррекции, изменяющих содержание NO, необходимо учитывать, что данный фактор участвует как в нормальной регуляции, так и во многих патологических процессах, в связи с чем оптимальным будет ограничение гиперпродукции или компенсации недостатка NO в организме, не затрагивая его существенные регуляторные и защитные функции. По нашим данным, у пациентов с коронавирусной инфекцией ($n=15$) на 4-5-е сутки от начала заболевания наблюдается увеличение продукции NO и снижение H_2S , а после проведенной терапии сдвиг этих газотрансмиттеров уменьшался.

У данных пациентов наблюдается снижение исследуемых форм гормона Клото в сравнении со здоровыми. Выявлено увеличение концентрации гормона Клото в процессе проведенной терапии – на 59,9% ($p < 0,05$). Также наблюдалось увеличение альфа- и бета-фракции – на 24,9% ($p < 0,05$) и 68,8 % ($p < 0,05$) пг/мл соответственно. Рецептор FGFR является основной молекулярной мишенью для α -Клото, посредством которой он оказывает свое физиологическое действие [6]. В кардиомиоцитах этот гормон подавляет стресс эндоплазматического ретикулума, вызванный изопротеренолом, и предотвращает апоптоз, ингибируя p38, MAP, ERK1/2 и JNK, а также ингибирует экспрессию Nox2 и NADPH оксидазы, накопление активных форм кислорода и окислительный стресс [3]. Гормон Клото может оказывать влияние на систему газотрансмиттеров. Его введение приводит к уменьшению повреждений, образования активных форм кислорода, снижению экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы и ограничению продукции нитратов/нитритов в клетках при ишемии-реперфузии [5].

α -Клото подавляет сигнальный путь инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1, что приводит к активации факторов транскрипции forkhead (FoxO) и повышению уровня экспрессии генов белков антиоксидантной защиты – митохондриальной Mn-зависимой супероксиддисмутазы и каталазы, а также пероксиредоксинов, отражая участие этого белка в антиоксидантной защите клеток и поддержанием нормального протекания окислительно-восстановительных процессов [4].

Уменьшение данного гормона может влиять на функциональное состояние организма при коронавирусной инфекции. Полученные данные позволяют предполагать значимую роль белка Клото в регуляции системы газотрансмиттеров, которые могут влиять на кислородзависимые процессы крови.

Выводы. Таким образом, у пациентов коронавирусной инфекцией COVID-19 наблюдается повышение концентрации белка Клото и его фракций, что приводит к повышению концентрации газотрансмиттеров монооксида азота и снижение уровня сероводорода. Данные изменения уменьшаются после проведенной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокша И.С., Прохорова Т.А., Савушкина О.К. и др. Белок Клото: роль при старении организма и патологии центральной нервной системы // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 9. – С. 1278–1295.
2. Мельник А.А. Белок Klotho и фактор роста фибробластов FGF23 как маркеры хронической болезни почек // Почки. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 9–15.
3. Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н. и др. Белок Клото – универсальный регулятор физиологических процессов в организме // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 2. – С. 88–104.
4. Прохорова Т.А., Бокша И.С., Савушкина О.К. и др. Белок α -Клото при нейродегенеративных и психических заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 1. – С. 80–88.
5. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A. et al. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases // Biomed. Res Int. – 2018. – P. 1–17.
6. Pańczyszyn-Trzewik P., Czechowska E., Stachowicz K. et al. The Importance of α -Klotho in Depression and Cognitive Impairment and Its Connection to Glutamate Neurotransmission-An Up-to-Date Review // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 20. – P. 1–22.