

Выводы. Гибель клеток, повреждение ДНК и появление атипичных ДНК-комет в кератиноцитах человека, подвергнутых воздействию кумохинона, не связано с его генотоксичностью, а обусловлено развитием окислительного стресса и активацией ДНК эндонуклеаз.

2,3,5-триметил-п-бензохинон (кумохинон) может быть использован для моделирования окислительного стресса и изучения его последствий в кератиноцитах человека

Литература

1. Филиппов Э.В. Использование метода «ДНК-комет» для детекции и оценки степени повреждений ДНК клеток организмов растений, животных и человека, вызванных факторами окружающей среды // Наука и образование. – 2014. – № 2. – С. 72–78.
2. Hartmann A., Speit G. The contribution of cytotoxicity to DNA-effects in the single cell gel test (comet assay) // Toxicol. Lett. – 1997. – Vol. 90. – P. 183–188.
3. Жанатаев А.К., Анисина Е.А., Чайка З.В. и др. Феномен атипичных ДНК-комет // Цитология. – 2017. – Т. 59, № 3. – С. 163–168.

ПОЛИМОРФИЗМ T786C ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Пронько Т. П., Снежицкий В. А., Горчакова О. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Дисфункция эндотелия, возникающая в результате снижения синтеза оксида азота (NO), играет роль не только в процессах регуляции сосудистого тонуса, но и в процессах тромбообразования. В результате снижения синтеза NO эндотелий может менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный и тем самым способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений [1]. Показано, что уровень экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS3) определяется наличием мутации T786C в его промоторной области [2]. Данная мутация приводит к нарушению выработки NO, выполняющего ключевую роль в реализации защитных свойств эндотелия [3]. Есть ряд работ, демонстрирующих связь неблагоприятного течения ИБС с полиморфизмом гена eNOS3 [4].

Цель – изучить влияние полиморфизма T786C гена эндотелиальной синтазы NO на прогноз у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН).

Методы исследования. В исследование включены 92 пациента со ССН функциональный класс I-III, от 40 до 72 лет, 71 мужчина, 21 женщина и 93 человека в контрольной группе от 32 до 60 лет, 47 мужчин и 46 женщин.

Процедуре планового ЧКВ с постановкой стентов подвергались 89 пациентов, 11 пациентам проводилась коронарография без постановки стентов. У 60 пациентов (67,4%) стенты были с лекарственным покрытием, у 29 (32,6%) – без лекарственного покрытия. Все пациенты принимали бета-блокаторы (бисопролол 5-10 мг или метопролол 50-100 мг), ингибиторы АПФ (лизиноприл 5-20 мг или рамиприл 5-10 мг), статины (аторвастатин 10-20 мг или розувастатин 5-20 мг), молсидомин при болях за грудиной, АСК 75 мг, клопидогрель 75 мг. Часть пациентов (70 человек) получали лансопразол 30 мг.

За пациентами со ССН проводилось динамическое наблюдение (длительность $15,3 \pm 8,3$ месяца). Оценивалось развитие повторных ишемических событий. После сбора сведений у пациентов и анализа их медицинской документации, мы разделили испытуемых на 2 подгруппы (ПГ): ПГ1 (n=81) – лица без событий, ПГ2 (n=11) – лица с сердечно-сосудистыми событиями: у 5 человек было проведено повторное стентирование в связи с рестенозом стента, у 3 – развился ИМ, у 2 – ишемический инфаркт головного мозга, 1 пациент умер от ИМ.

Экстракцию геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови проводили набором реагентов «ДНК-ЭКСТРАН-1», НПК «Синтол», РФ. Выявление полиморфных локусов T786C гена eNOS3 (rs2070744) осуществляли с применением набора реагентов «SNP-экспресс-РВ» «ООО НПФ Литех», РФ.

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программы Statistica 10.0. При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 и более независимыми группами использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга оценивали при помощи критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение. Распределение частот генотипов гена eNOS3 соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга как в группе контроля ($\chi^2=0,34$, $p=0,56$), так и в группе пациентов с ССН ($\chi^2=1,8$, $p=0,18$).

В таблице представлено распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена eNOS3 у контрольной группы, у пациентов со стабильной стенокардией, и у пациентов в подгруппах с разным прогнозом.

Как видно из таблицы, у пациентов с ССН реже встречался генотип ТТ (ТКФ=0,026), чаще встречался генотип СС (ТКФ=0,017) и аллель С (ТКФ=0,0035) гена по сравнению с группой контроля. Носительство аллеля T786C гена eNOS увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в исследованной выборке: ОШ=1,92, 95% ДИ: 1,25-2,96, $p=0,0029$.

Таблица – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена eNOS3 у обследуемых лиц

Генотипы/аллели		Группа контроля, n=93	ССН, n=92	ПГ 1, n=81	ПГ 2, n=11
Полиморфный локус T786C гена eNOS3, rs2070744					
Генотипы	ТТ	48 (51,6%)	32 (34,8%)*	27 (33,3%)	5 (45,4%)
	ТС	36 (38,7%)	39 (42,4%)	35 (43,2%)	4 (36,4%)
	СС	9 (9,7%)	21 (22,8%)*	19 (23,5%)	2 (18,2%)
ТКФ		0,018		0,85	
Аллели	Т	71,0%	56,0%	54,9%	63,6%
	С	29,0%	44,0%	45,1%	36,4%
ТКФ		0,0035		0,5	

Примечание – * – статистические различия при сравнении группы контроля с группой ССН, $p < 0,05$

Тогда как пациенты ПГ1 и ПГ2 не различались по распределению частот аллелей и генотипов полиморфного локуса T786C гена eNOS3.

В последние годы продолжается активный поиск молекулярно-генетических предикторов неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно литературным данным, в ряде исследований уже показана ассоциация полиморфного варианта T786C гена eNOS3 с риском развития ИБС [5], что согласуется с полученными нами результатами. Есть работы, демонстрирующие ассоциацию полиморфизма T786C гена eNOS3 с неблагоприятным течением ИБС и тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий у пациентов трудоспособного возраста [4]. В нашем исследовании подобной связи не обнаружено.

Выводы. У пациентов с ССН реже встречался генотип ТТ (ТКФ=0,026), чаще встречались генотип СС (ТКФ=0,017) и аллель С (ТКФ=0,0035) гена eNOS3 по сравнению с группой контроля. Носительство аллеля 786C гена eNOS3 увеличивает риск развития ИБС в исследованной выборке: ОШ=1,92, 95% ДИ: 1,25-2,96, $p=0,0029$. В настоящем исследовании не выявлено влияния полиморфизма T786C гена eNOS3 на прогноз у пациентов с ССН.

Литература

1. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 19–27.
2. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Haytovich N.V. et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations // Acta biochimica Polonica. – 2006. – Vol. 53. – P. 299–302.

3. Luizon M.R., Pereira D.A., Tanus-Santos J.E. Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions // Pharmacogenomics. – 2018. – Vol. 19, № 18. – P. 1423–1435.

4. Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. и др. Полиморфизм T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота как фактор риска повторного инфаркта миокарда у больных молодого и среднего возраста // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 28. – С. 17–21.

5. Balci S., Yildiz P., Sucu N., et al. T786C and G894T eNOS polymorphisms as a risk assessment of coronary artery disease // J Cardiol Curr Res. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 1–6.

ДЕЙСТВИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА СИСТЕМУ КРОВИ

Рабковская Е. М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Водород является простейшей молекулой в природе, которая ранее считалась инертным газом. Он играет важную роль в окислительно-восстановительных реакциях, посредством которых регулирует функционирование антиоксидантной системы.

Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (RNS) являются побочными продуктами энергетического метаболизма во время повседневной деятельности. АФК/RNS включают супероксидный анион ($\cdot\text{O}_2^-$), гидроксильный ($\cdot\text{OH}$), пероксильный ($\text{RO}_2\cdot$), алкоксильный ($\text{RO}\cdot$) и оксид азота ($\text{NO}\cdot$) радикалы. В нормальных условиях они играют критическую роль в иммунной защите, процессах передачи сигналов и извлечении энергии из органических молекул. Однако, если выработка АФК и RNS превышает антиоксидантную способность организма или если антиоксидантная способность организма снижается, возникает окислительный стресс.

В 2007 г. японский исследователь Shigeo Ohta выявил избирательный антиоксидантный эффект водорода, что положило начало многочисленным медицинским исследованиям в области молекулярного водорода. В эксперименте на животных была продемонстрирована возможность молекулярного водорода уменьшать перфузионные нарушения при ишемии головного мозга за счет нейтрализации кислородного гидроксил радикала [6].

Молекулярный водород снижает оксидативный стресс как путем прямых реакций с сильными окислителями, так и косвенно, путем регулирования выраженности различных генов, оказывая многоплановое действие на процессы воспаления, апоптоза, метаболизма [2].