

Выводы:

1. У детей с среднетяжелым/тяжелым АР выявлено более выраженное нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, проявляющееся снижением прироста ПК в предплечье при выполнении теста с реактивной гиперемией ($p < 0,05$) в сравнении с АР легкой степени тяжести, что указывает на нарушение функциональной активности эндотелия сосудов.

2. Содержание NOx в сыворотке крови было достоверно выше ($p < 0,05$) у детей 2-й подгруппы по сравнению с 1-й подгруппой, что согласуется с литературными данными, рассматривающими повышенный уровень эндогенного NO как маркера атопического воспаления.

3. Исследование iNOS, NOx в периферической крови, можно рассценивать как маркеры тяжести течения воспалительного процесса в слизистой полости носа и использовать для оценки контроля эффективности лечения пациентов с АР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реброва С.А. Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение // Consilium Medicum. – 2023. – № 25 (3). – С. 147–151
2. Бережанский П.В., Малахов А.Б., Геппе Н.А. и др. Современный алгоритм диагностики и превентивной терапии аллергического ринита у детей // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – № 6 (3). – С. 276–282.
3. Cingi C., Gevaert P., Mösges R. et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report // Clin Transl Allergy. – 2017. – Vol. 1. – P. 7–17.
4. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 64 (1). – С. 34–41.
5. Орлова Н.А., Эткина Э.И., Гурьева Л.Л. и др. Маркеры активации эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 4. – С. 44–48.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА ПРИ ГЛАУКОМЕ

Романчук В. В.¹, Зинчук В. В.¹, Сухоносик О. Н.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Беларусь

Общей чертой патофизиологии всех глауком является потеря ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) – нейронов, которые передают визуальную информацию от сетчатки к мозгу. Особая цитоархитектоника ГКС со сложными дендритами в сетчатке, длинными выступающими аксонами

и синаптическими окончаниями в центрах мозга создает значительную метаболическую нагрузку на эти нейроны [14, 15]. ГКС имеют чрезвычайно высокий метаболизм [3] и поэтому требуют точной регуляции кровоснабжения для удовлетворения своих потребностей в кислороде и питательных веществах.

Функция сетчатки и зрительного нерва не опосредована только нейронами. Для правильной работы требуется множество клеток, которые взаимодействуют друг с другом, чтобы удовлетворить метаболические потребности этих тканей посредством скоординированных нервно-сосудистых реакций. Это сообщество клеток известно как нейрососудистая единица [5]. Важным звеном в этом взаимодействии является сосудистый эндотелий [1]. Стенка кровеносных сосудов выстлана тонким монослоем эндотелиальных клеток, известным как сосудистый эндотелий, который образует адаптивный и динамический интерфейс между кровообращением и тканевой средой [7]. Эндотелиальные клетки подвергаются гемодинамическим изменениям, получают и отправляют сигналы для регулирования тонуса и проницаемости сосудов [11]. Клетки сосудистого эндотелия электрически связаны через щелевые соединения, которые позволяют передавать электрические сигналы от капилляров к артериолам и венам [9]. Находясь в тесном контакте с пристеночными клетками, а именно гладкомышечными клетками и перицитами, эндотелиальные клетки являются активными игроками в нейрососудистой единице. Миогенный ответ определяется балансом между сигналами вазодилатации и вазоконстрикции, которые действуют на рецепторы, экспрессируемые эндотелиальными и пристеночными клетками. Имеется ряд данных, свидетельствующих о значительной роли ET-1 и NO в развитии глаукомы. Клинические исследования показали, что пациенты с глаукомой имеют более высокие уровни ET-1 в плазме по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, а у пациентов с ухудшающимися полями зрения наблюдаются более высокие уровни ET-1 в плазме, чем у пациентов с нормальными полями зрения [8]. Несколько исследований показали, что доступность NO снижается при глаукоме [13], что приводит к сдвигу баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией и к снижению кровотока в ДЗН. В совокупности ET-1 и NO могут быть надежными биомаркерами для прогнозирования прогрессирования глаукомы и/или назначения фармакологического вмешательства с сосудистой точки зрения.

Функционирование физиологических систем организма человека подчинено сложной цепи взаимодействия генетических механизмов и внешнего влияния окружающей среды, при этом, по мере углубления знаний об организации генома человека, появляется все больше данных о механизмах работы генов, ответственных за проявление физиологических и метаболических функций.

В этой связи представляет интерес изучение генетических структур, ответственных за метаболизм монооксида азота – сигнальной молекулы, обеспечивающий в организме нормальное протекание значительного количества биологических процессов. В экзонах и интронах гена эндотелиальной синтазы монооксида азота (eNOS) обнаружен ряд полиморфных участков, которые оказывают влияние на развитие ряда патологий [12]. Среди указанных полиморфизмов интерес представляют G894T, обуславливающий в 894 позиции в экзоне 7 замену гуанина тимидином, что ведет к замене в 298 позиции фермента NO-синтазы глутамина аспарагином и, соответственно, снижение базальной продукции оксида азота и полиморфизм T786C, опосредующий замещение в позиции 786 тимина цитозином, что ведет к уменьшению образования эндотелиального NO [10]. В последнее время значительное количество исследований посвящено изучению влияния различных сочетаний аллелей полиморфного варианта T786C на протекание физиологических процессов в организме, выявлено участие данного полиморфизма в возникновении ряда патологий. Так, выявлены ассоциации между полиморфным вариантом T786C и состоянием сердечно-сосудистой системы. В частности, гомозиготный генотип CC полиморфизма T786C обуславливает более высокие значения систолического и диастолического артериального давления в сравнении с носителями других вариантов у молодых здоровых лиц [6].

К настоящему времени клиническими и экспериментальными наблюдениями установлены многочисленные ассоциации уровня ET-1 с развитием и прогрессированием различных сердечно-сосудистых заболеваний. Ген, кодирующий предшественник ET-1, локализуется на хромосоме 6 и содержит пять экзонов и четыре интрона и состоит из 6836 нуклеотидов. В 5-м экзоне гена была обнаружена однонуклеотидная замена Lys198Asn, представляющая собой трансверсию G>T в 5665-м нуклеотиде, приводящую к замене лизина на аспарагин в 198-м положении аминокислотной последовательности [4]. Функциональную значимость системы ET-1 для регуляции работы сердечно-сосудистой системы определяет объем проводимых в мире исследований, посвященных ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих компоненты этой системы. Многие варианты гена ET-1, включая нуклеотидные полиморфизмы, которые влияют на наследственный риск сердечно-сосудистых заболеваний и других заболеваний, уже были обнаружены, генотипированы и исследованы [2].

На основании этих данных можно предположить, что формирование кислородтранспортной функции крови, прооксидантно-антиоксидантного баланса и регуляция сосудистого тонуса определяется полиморфизмом гена eNOS и ET-1, так как нормальный кровоток и процессы

транспорта кислорода к тканям зрительного анализатора поддерживаются главным образом благодаря сочетанному действию NO и ET-1 за счет сохранения баланса продуцируемых субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курышева Н.И., Иртегова Е.Ю., Ясаманова А.Н. и др. Эндотелиальная дисфункция и тромбоцитарный гемостаз при первичной открытоугольной глаукоме // Национальный журнал Глаукома. – 2015. – № 14. – С. 27–36.
2. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview // Current Clinical Pharmacology. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 191–210.
3. Casson, R.J., Chidlow, G., Crowston, J.G. et al. Retinal energy metabolism in health and glaucoma // Prog. Retin. Eye Res. – 2021. – Vol. 81. – P. 153–161.
4. Holzhauser L., Zolty R. Endothelin receptor polymorphisms in the cardiovascular system: potential implications for therapy and screening // Heart Fail Rev. – 2014. – Vol. 6. – P.743–758.
5. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease // Neuron. – 2017. – Vol. 96, № 1. – P. 17–42.
6. Jira M., Zavodna E., Honzikova N. et al. Association of eNOS gene polymorphisms T-786C and G894T with blood pressure variability in man // Physiol. Res. – 2011. – Vol. 60, № 1. – P. 193–197.
7. Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke et al. Vascular endothelial cell biology: an update // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, № 18. – P. 15–21.
8. Lommatzsch C., Rothaus K., Schopmeyer L. et al. Elevated endothelin-1 levels as risk factor for an impaired ocular blood flow measured by OCT-A in glaucoma // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 118–125.
9. Longden, T.A., Dabertrand, F., Koide, M. et al. Capillary K(+)-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow // Nat. Neurosci. – 2017. – Vol. 20, № 5. – P. 717–726.
10. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 22. – P. 2864–2870.
11. O'leary F., Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease // FEBS J. – 2023. – Vol. 290, № 4. – P. 878–891.
12. Oliveira-Paula G.H. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms // Gene. – 2016. – Vol. 575, № 2. – P. 584–590.
13. Orgül S., Cioffi G.A., Wilson D.J. et al. Nitric oxide donating anti-glaucoma drugs: Advances and prospects // Chin. J. Nat. Med. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 275–283.
14. Tribble J.R., Hui F., Quintero H. et al. Neuroprotection in glaucoma: mechanisms beyond intraocular pressure lowering // Mol. Aspect. Med. – 2023. – Vol. 92. – P. 101–113.
15. Wareham L.K., Liddelow S.A., Temple S. et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments // Mol. Neurodegener. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 23.