

6. Виноградов, В. А. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В. А. Виноградов, В. М. Полонский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1983. – № 1. – С. 3–7.

## КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА RS1799983 ГЕНА NOS3

<sup>1</sup>Жадько Д.Д., <sup>1</sup>Зинчук В.В., <sup>2</sup>Конон И.Т.

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет,  
<sup>2</sup>Областной диспансер спортивной медицины г. Гродно

**Введение.** Монооксид азота (NO) обеспечивает в организме нормальное протекание ряда физиологических процессов, в том числе участвует в формировании кислородтранспортной функции крови путем модификации сродства гемоглобина к кислороду [1]. Образование NO в организме человека основано на ферментативной трансформации гуанидинового фермента полузаменимой аминокислоты L-аргинина под воздействием ферментов семейства цитохром P-450 – NO-синтаз (NOS): нейрональной, макрофагальной и эндотелиальной [2]. Регуляция экспрессии эндотелиальной изоформы NO-синтазы, обеспечивающей образование NO в эндотелии, кодируется соответствующим геном (NOS3), локализованным в регионе 7q35-7q36 в хромосоме 7 [3]. Ряд полиморфных участков данного гена. Полиморфный локус rs1799983 гена NOS3, обуславливающий в 894 позиции в экзоне 7 замену гуанина тиминном, в значительной степени определяет экспрессию и активность фермента NOS [4]. Однако влияние его аллельных вариантов на сродство гемоглобина к кислороду не изучено.

**Цель исследования** – поиск ассоциаций полиморфизма rs1799983 с состоянием кислородсвязывающих свойств крови.

**Методы исследования.** В экспериментальную группу вошли здоровые молодые мужчины 18-24 лет (n=165), проживающие в Республики Беларусь. Добровольность участия подтверждалась письменным информированным согласием. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Из локтевой вены в состоянии покоя натошак забирали кровь. Определяли полиморфизм rs1799983 гена NOS3 методом полимеразной цепной реакции с детекцией результата в режиме

реального времени на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия). На газоанализаторе «Stat Profile pHox Plus L» (NOVA Biomedical, США) определяли сродство гемоглобина к кислороду по показателю  $p50$  (напряжение кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщается  $O_2$  на 50%) в стандартных ( $p50_{\text{станд}}$ : температура  $37^\circ\text{C}$ ,  $pH=7,4$ ,  $pCO_2=40$  мм рт. ст.) и реальных условиях ( $p50_{\text{реал}}$ ). Используя уравнение Хилла, по полученным значениям  $p50$  рассчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

Распределение генотипов исследуемых полиморфных локусов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистический анализ проводили общепринятыми методами с помощью программ Microsoft Excel и Statistica. Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Оценка распределения частот аллелей полиморфизма rs1799983 гена NOS3 показала соответствие равновесию Харди-Вайнберга. При изучении распределения генотипов полиморфизма rs1799983 установлено, что из 165 исследуемых у 93,3% в генотипе присутствует аллель G, в то время как аллель T наличествует у 50,9% добровольцев. При оценке встречаемости генотипов полиморфизма rs1799983 у обследуемых лиц (рисунок 1) нами было выявлено, что гомозиготный доминантный генотип (GG) имеется у 49,1% выборки. Гетерозиготный генотип изучаемого полиморфизма был определен у 44,2% тестируемых лиц. Частота встречаемости рецессивного гомозиготного генотипа (TT) у данного контингента составляет всего 6,7%. Результаты свидетельствуют, что в данной выборке генотип TT встречается в 7,4 раза реже, чем генотип GG, и в 6,6 раза реже, чем генотип GT. При этом при сравнении наличия генотипов GG, GT, содержащих доминантный аллель G, с испытуемыми, имеющими гомозиготный рецессивный генотип TT видно, что частота его встречаемости в 14 раз ниже, чем генотипов, имеющих доминантный аллель G. В свою очередь, количество лиц, имеющих в генотипе рецессивный аллель T практически совпадает с числом добровольцев, обладающих доминантным гомозиготным генотипом GG.

Наблюдались статистически значимые различия в значениях  $p50$  в зависимости от генотипа. Так, у лиц с генотипом TT показатель  $p50_{\text{станд}}$  был на 5,8% ( $p=0,019$ ) ниже, чем у испытуемых с генотипом GT, и на 6,8% ( $p=0,009$ ) ниже – чем у добровольцев с генотипом GG.

При этом сравнение в доминантной модели показало более низкие значения  $p50_{\text{станд}}$  (на 6,5%,  $p=0,010$ ) у обследуемых с рецессивным генотипом. Как видно, генотип ТТ опосредует более высокое сродство гемоглобина к кислороду в сравнении с генотипами, имеющими аллель G. При сопоставлении значений  $p50_{\text{реал}}$  наблюдались сходные изменения. Так, у людей, имеющих в генотипе два аллеля Т,  $p50_{\text{реал}}$  на 5,4% ( $p=0,008$ ) меньше, чем у лиц с генотипом GT, и на 6,4% ( $p=0,005$ ), чем у лиц с генотипом GG. Сравнение этого показателя по модели GG+GT vs TT показало, что носители рецессивного генотипа имеют более низкие значения  $p50_{\text{реал}}$  (на 6,1%,  $p=0,004$ ). Эти данные показывают, что генотип ТТ обуславливает левостороннее положение кривой диссоциации оксигемоглобина в сравнении с генотипами GT и GG.

При присоединении NO гемоглобином меняется характер взаимодействия с лигандами. Аллостерические анионные эффекторы (хлорид, 2,3-дифосфоглицерат, инозитол-гексафосфат) путем связывания с Т-четвертичной структурой гемоглобина изменяют положение аллостерического равновесия между низко- (Т) и высокоаффинной (R) структурой данного белка, оказывая выраженное влияние на реакции гемоглобина с NO и O<sub>2</sub>, при этом связывание NO с гемоглобином сдвигает Т-R-равновесие в R-сторону и последующее связывание кислорода с вакантными сайтами тетрамера проходит с повышенным сродством. В свою очередь анионы, способствующие Т-состоянию (инозитол-гексафосфат), содействуют образованию пентакоординированной геометрии NO-гема, увеличению окисления гема и уменьшению сродства гемоглобина к O<sub>2</sub> [Fago A. et al., 2013].

Из полученных результатов следует, что различия в сродстве гемоглобина к кислороду, наблюдаемые в нашем исследовании, ассоциированы с распределением частот аллелей и генотипов полиморфизма rs1799983 гена NOS3.

**Выводы.** Аллель Т полиморфизма rs1799983 ассоциирован с повышением сродства гемоглобина к кислороду в стандартных и реальных условиях. Наличие минорного аллеля в полиморфизме rs1799983 гена NOS3 вносит вклад в формирование кислородсвязывающих свойств крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Molecular controls of the oxygenation and redox reactions of hemoglobin / C. Bonaventura [et al.] / Antioxid Redox Signal. – 2013. – Vol. 18, № 17. –

P. 2298-2313.

2. Vasudevan, D. Nitric oxide, the new architect of epigenetic landscapes / D. Vasudevan, R.C. Bovee, D.D. Thomas // Nitric Oxide. – 2016. – № 59. – P. 54-62.

3. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene / P.A. Marsden [et al.] // J Biol Chem. – 1993. – Vol. 268, № 23. – P. 17478-17488.

4. Association of nitric oxide levels and endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with coronary artery disease in the iranian population / K. Mahmoodi [et al.] // Vasc Specialist Int. – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 105-112.

5. Oxygen binding to partially nitrosylated hemoglobin / Fago A. [et al.] // Biochim Biophys Acta. – 2013. – Vol. 1834, № 9. – P. 1894-1900.

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ, ПОЛУЧИВШИХ В РАЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ СРОКИ ЛОГОПЕДИЧЕСКУЮ ПОМОЩЬ**

**Жигалова А.А., Воднева Л. М., Козиева Л.Г., Сосин Д.В.**

*ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Актуальность.** По оценкам специалистов около 70,0% всего населения России находится в состоянии затяжного психоэмоционального и социального стресса, который истощает адаптационные и приспособительные механизмы организма, поддерживающие здоровье. [2]. Особенно негативно это сказывается на развитии подрастающего поколения, на его здоровье и социализации. Как известно, здоровье ребенка зависит от полноценности генетической информации, на основе которой происходит формирование и изменение его организма по стадиям развития, так и от факторов внешней среды, в которой идет реализация генетической программы [3,4]. Генетическая программа, наследуемая ребенком от родителей, построена на основе биологических законов. В ней заложены большие возможности развития и совершенствования ряда органов и систем, особенно нервной системы, следовательно, и речи. С развитием речи у ребенка связано формирование личности в целом, развитие основных психологических процессов. Но если между ребенком и окружающими людьми возникает преграда или его контакты со старшими резко сокращаются, то нормальное речевое развитие