

поиска методов прогнозирования, профилактики и лечения РРС с целью улучшения результатов хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза.

Литература

1. Baines C.P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol.16, № 3-4. – P. 239-243.
2. Dick F., Li J., Giraud M.N., Kalka C., Schmidli J., Tevaearai H. Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 19. – P. 1920-1928.
3. Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 3 – С. 348-352.
4. Калмыков Е.Л., Скрыпник Д.А., Виноградов Р.А., Гаилов А.Д. 30-й конгресс европейского общества сосудистых хирургов (Копенгаген, Дания, 28-30 сентября 2016 г.) // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – № 1. – С. 143-147.
5. Манухина Е.Б., Терехина О.Л., Белкина Л.М. и др. Вазопротекторный эффект адаптации при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2013. – № 4. – С.26-31.
6. Молер III Э.Р., Джафф М.Р. Заболевания периферических артерий / пер. с англ. Писарев М.В. – Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 224 с.
7. Rautou P.E., Vion A.C., Amabile N. et al. Microparticles, vascular function and atherothrombosis // Circ. Res. – 2011. – Vol. 109, № 5. – P. 593-606.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА

Зинчук В. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
zinchuk@grsmu.by

Механизмы, обеспечивающие системное потребление кислорода, определяют аэробный метаболизм организма. Среди них определяющее значение принадлежит гемоглобину, благодаря которому содержание кислорода в крови значительно выше в сравнении с физической растворенной долей в плазме. Данный глобин – временное транспортное депо для кислорода и в этом качестве обладает рядом свойств, обеспечивающих как процессы образования оксигемоглобина, так и своевременной отдачи O_2 [1]. В клинической практике при терапии многих заболеваний, особенно при критических состояниях, важно поддержание оптимального поступления O_2 в ткани, в связи с чем модификация сродства гемоглобина к кислороду (СГК) является терапевтической мишенью проводимых мероприятий [6].

Изменение СГК реализуется через разные кратко- и долгосрочные уровни регуляции эритроцитарных и системных механизмов. В их обеспечении также участвуют и NO-продуцирующие структуры. Эффекты газотрансммиттера NO

на систему транспорта кислорода реализуются не только через регулирование гемодинамического компонента данной системы, но и через формирование кислородтранспортной функции крови. Взаимодействие NO с гемоглобином вносит свой вклад в развитие адаптивных и дезадаптивных реакций при стрессе, гипоксии и других состояниях [1]. NO-зависимые механизмы формирования СГК могут быть эффективным механизмом адаптации к дефициту кислорода в условиях разных вариантов функционального статуса организма.

Повышенное СГК имеют около 100 гетерогенных аутосомно-доминантных генетических заболеваний, многие из которых связаны с мутацией фенотипа с высоким сродством субъединиц $\alpha_1\beta_2$ или переходом молекулы гемопротеина в Т-конформацию с низким сродством к кислороду [6]. Гипоксия индуцирует экспрессию ряда генов, отвечающих за образование фактора роста эндотелия, эритропоэтина, эндотелина и других, которые в свою очередь обеспечивают усиление процессов васкуляризации, эритропоэза, вазоконстрикцию, что в конечном итоге направлено на поддержание кислородного гомеостаза. Однозначно существуют генотипические детерминанты формирования кислородного гомеостаза, в частности на уровне механизмов транспорта кислорода кровью. Как пример, у лиц, профессионально занимающихся спортом (интенсивные и систематические физические нагрузки), при наличии аллели D гена ангиотензинпревращающего фермента характерны высокие значения pO_2 и SO_2 крови, а при генотипе II для адекватного обеспечения клеток кислородом при интенсивных физических нагрузках включается молекулярно-генетический механизм синтеза дополнительных белков, в частности фетального гемоглобина, увеличивающего аффинность крови к кислороду [3].

При недостатке кислорода для осуществления аэробных процессов запускается в организме каскад реакций, включающий дополнительные резервы на молекулярно-генетическом уровне. Регуляция гена эндотелиальной NO-синтазы представляет собой сложный процесс, в результате которого конечная концентрация функциональной эндотелиальной NO-синтазы является следствием действия многих факторов, включая активность промоторного ответа, действие факторов, обеспечивающих регуляцию экспрессии в ответ на различные физиологические стимулы [2]. Гипоксия, физическая активность и другие средовые факторы активизируют разные физиологические механизмы для обеспечения адекватного транспорта кислорода в организме в зависимости от их принадлежности к вариантам полиморфизма того или иного гена.

Исследовалось влияние различных сочетаний аллелей полиморфного варианта T786C на протекание физиологических процессов в организме, выявлено участие данного полиморфизма в возникновении ряда патологий. Установлены ассоциации между полиморфным вариантом T786C и состоянием сердечно-сосудистой системы: гомозиготный генотип CC полиморфизма T786C обуславливает более высокие значения систолического и диастолического артериального давления в сравнении с носителями других вариантов у молодых здоровых лиц [4], концентрация NO в плазме выше у лиц, гомозиготных по аллелю C в сравнении с носителями генотипов TT и TC [5].

Нами изучены распределения частот аллелей и генотипов полиморфизмов *G894T* (*Glu289Asp*) и их вклад в протекании кислородзависимых процессов (процессы транспорта кислорода в организме, прооксидантно-антиоксидантный баланс, активность L-аргинин-NO системы) в организме человека является важной проблемой. При рецессивном гомозиготном генотипе ТТ у молодых здоровых мужчин параметры содержания, напряжения и насыщения крови кислородом имеют более низкие значения, а также отмечается повышенное СГК. При гетерозиготном генотипе полиморфизма *G894T* гена NO-синтазы наблюдается рост показателей содержания и напряжения кислорода в крови, повышение насыщения крови O_2 и сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что обеспечивает улучшение условий транспорта кислорода из крови в ткани. Гомозиготный доминантный генотип характеризуется еще более высоким значением содержания, напряжения и насыщения крови кислородом, а также более низким СГК при соотнесении с генотипами GT и ТТ. Сравнение по доминантной модели свидетельствует о значительном влиянии аллеля Т на содержание кислорода и условия диссоциации оксигемоглобина на уровне капилляров большого круга кровообращения. Очевидно, существует ассоциация механизмов обеспечения кислородного гомеостаза с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы. Модификация СГК через генетический детерминированный характер полиморфизма гена позволяет формировать определенный уровень кислородного гомеостаза.

Различные физиологические и патологические условия могут модулировать уровень экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиальных клетках как через транскрипционные механизмы, так и через посттранскрипционные. Так, тяжелая хроническая гипоксия угнетает синтез NO в эндотелии, а при умеренной гипоксии активность эндотелиальной NO-синтазы увеличивается, коррелируя с высвобождением эндотелиального NO [2]. В этом аспекте важно отметить, что у лиц с разными полиморфными вариантами генотипов и аллелей гена эндотелиальной NO-синтазы адаптивные возможности механизмов транспорта кислорода будут разными. Анализ приспособительных изменений кислородсвязывающих свойств крови при дисфункции эндотелия и гипоксиях следует рассматривать именно в аспекте молекулярно-генетических особенностей функционирования L-аргинин-NO системы. В формировании нарушений кислородтранспортной функции крови участвует полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы, так как только синтезируемый в адекватном количестве NO поддерживает нормальный кровоток и транспорт кислорода кровью к тканям.

Таким образом, анализ собственных и литературных данных свидетельствуют, что молекулярно-генетические механизмы через NO-зависимые процессы (полиморфизм *G894T*) могут оказывать влияние на формирование СГК и в целом кислородного обеспечения в соответствии с потребностью организма.

Литература

1. Зинчук В.В., Степура Т.Л. NO-зависимые механизмы внутриэритроцитарной регуляции сродства гемоглобина к кислороду: монография / под ред. В.В. Зинчука. – Гродно, 2016. – 176 с.

2. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 69-80.
3. Усманова С.Р., Шамратова В.Г. Адаптационные резервы кислородтранспортной системы крови в зависимости от средовых факторов и генотипа на примере гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10. – С. 598-603.
4. Jira M. 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.
5. Salimi S. et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 157-162.
6. Srinivasan A.J., Morkane C., Martin D.S., Welsby I.J. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? // *Expert. Rev. Hematol.* – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 449-458.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАЛАНСА ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИММУНОСУПРЕССОРОВ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Зыблев С. Л.¹, Петренко Т. С.¹, Зыблева С. В.²

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, Гомель, Беларусь
S.zyblev@yandex.by

Измерение отдельных показателей про-антиоксидантной системы не в полной мере отражает состояние сбалансированности [1]. Методом люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) можно оценить характер расстройств и степень компенсации в системе про-/антиоксидантов. Ранее мы сообщали об использовании метода ЛЗХЛ для изучения изменения баланса про-/антиоксидантной системы организма после включения почечного трансплантата в кровотоки [2]. Во время операции по пересадке почки пациентам, как правило, вводят блокаторы рецептора интерлейкина-2 (базиликсимаб) и метилпреднизолон. Однако влияние данных лекарственных средств на показатели ЛЗХЛ в современной литературе не описаны. Нами было проведено экспериментальное исследование по изучению влияния перечисленных лекарственных средств на показатели ЛЗХЛ.

Цель. Оценить влияние базиликсимаба и метилпреднизолона на показатели баланса про-/антиоксидантной системы *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы. Плазму крови здоровых лиц (n=23) делили на три равные пробы. В первую пробу добавляли физиологический раствор. Во вторую пробу – базиликсимаб, в третью – метилпреднизолон.