

($p < 0,001$). После проведенного курса приема мелатонина отмечено менее значительное увеличение уровня МДА и ДК в эритроцитах на 25,6 ($p < 0,001$) и 21,5% ($p < 0,002$), в плазме – на 19,9 ($p < 0,001$) и 26,7% ($p < 0,001$), соответственно. Снижение в эритроцитах концентрации восстановленного глутатиона на 14,5% ($p < 0,002$) менее выражено, чем в исходных данных, как и увеличение активности каталазы на 12,5% ($p < 0,01$). В плазме выявлено снижение концентрации α -токоферола на 14,6% ($p < 0,002$), ретинола – на 29,1% ($p < 0,001$) и увеличение уровня церулоплазмина на 24,7% ($p < 0,001$).

Выводы. Таким образом, мелатонин обеспечивает больший сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо после выполнения физических упражнений, что улучшает доставку кислорода к тканям и его использование, а также прооксидантно-антиоксидантное состояние. Выявленный рост уровня газотрансмиттеров (монооксид азота и сероводород) после приема мелатонина имеет значение для формирования кислородтранспортной функции крови и поддержания прооксидантно-антиоксидантного баланса организма при ФН.

Литература

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Мелатонин и система крови // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 74.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 495 с.
3. Norris E.J., Culbertson C.R., Narasimhan S., Clemens M.G. The Liver as a Central Regulator of Hydrogen Sulfide // Shock. – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 242.
4. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X. et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // J. Pineal. Res. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 253.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G681A ГЕНА CYP2C19 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛОПИДОГРЕЛА У ПАЦИЕНТОВ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОЦЕДУРЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Пронько Т. П.¹, Степура Т. Л.¹, Снежицкий В. А.¹, Ускова И. В.²,
Дольник И. А.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

²Гродненский областной клинический кардиологический центр, г. Гродно, Беларусь
tanya_pronko@mail.ru

В последние годы в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) растет доля чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), требующих применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором P2Y₁₂ рецепторов – клопидогрелем. Одна из существенных проблем применения антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС заключается в развитии

CYP2C19 (MIM ID 124020). Описаны полиморфные варианты этого резистентности к указанным средствам (5-48% к АСК и 20-30% к клопидогрелу) у пациентов со стабильными формами ИБС и с острым коронарным синдромом [1, 2]. Резистентность к действию АСК и клопидогрела ассоциирована с высоким риском смерти, инфаркта миокарда или инсультов у пациентов, страдающих разными формами ИБС [1, 2, 3].

Клопидогрел является пролекарством, всасывающимся в желудочно-кишечном тракте и метаболизирующимся в печени при участии белков системы цитохрома-P450, в частности белка 2C19 (CYP2C19). Активный метаболит необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами P2Y₁₂. Это приводит к уменьшению активации комплекса GPIIb/IIIa и угнетению агрегации тромбоцитов. Существует значительная межиндивидуальная вариабельность в скорости трансформации и эффективности клопидогрела, которая зависит от полиморфизмов генов, кодирующих изоформы цитохрома P450 [4]. Известно, что наибольшую роль в метаболизме клопидогрела играет ген гена, результатом которых является синтез белка с низкой метаболической активностью. Один из них, CYP2C19*2 (rs4244285), заключается в замене гуанина (G) на аденин (A) в 681 (681G-A) положении в экзоне 5, что приводит к синтезу нефункционального белка [4].

Цель – изучить влияние полиморфного варианта G681A гена CYP2C19 на эффективность клопидогрела у пациентов Гродненского региона со стабильной стенокардией напряжения, подвергшихся процедуре планового ЧКВ.

Материалы и методы. Обследован 71 пациент со стабильной стенокардией, от 40 до 72 лет, 18 женщин и 53 мужчины. Генотипирование образцов ДНК, выделенных из крови, выполнено методом ПЦР-РВ с использованием набора реагентов «SNP-экспресс» («ЛИТЕХ», РФ). Для выявления чувствительности к клопидогрелу проводили оценку агрегации тромбоцитов при помощи мультиэлектродной агрегометрии с индуктором агрегации АДФ (ADP-test) на импедансном 5-канальном агрегометре «Multiplate» (Verum Diagnostica GmbH, Германия). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение. Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса G681A гена CYP2C19 в исследуемой группе не соответствовало ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга, $X^2=7,0$ $p=0,008$.

Носители «дикого типа» аллеля CYP2C19 GG составили 70,4% (50 чел.), носители гетерозиготного аллеля CYP2C19 GA составили 21,1% (15 чел.), носители гомозиготного аллеля CYP2C19 AA составили 8,5% (6 чел.). Частота встречаемости аллели G соответствовала 80,9%, частота встречаемости аллели A – 19,1%. Распространенность носительства по крайней мере одной мутантной аллели CYP2C19A (GA+AA), ассоциированной с резистентностью к клопидогрелу, среди пациентов со стабильной стенокардией составила 29,6%.

Включенные в исследование пациенты были разделены на подгруппы. Подгруппу 1 (ПГ1) составили носители доминантного генотипа GG гена CYP2C19 (50 чел.), в подгруппу 2 (ПГ2) был включен 21 чел., обладатели генотипов GA и

АА. При анализе агрегатограмм у пациентов ПГ1 значения ADP-test составили 35,0 [26,0; 45,0] U, в ПГ2 – 50,0 [35,0; 64,5] U, $p < 0,05$. В ПГ1 со сниженной чувствительностью к клопидогрелу было 6 чел. (12%), в ПГ2 – 9 чел. (42,9%), $p < 0,05$. При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи между значениями ADP-test и полиморфным маркером G681A гена CYP2C19, $R_s = 0,26$, $p < 0,05$.

Выводы:

1. Среди пациентов Гродненского региона со стабильной стенокардией напряжения частота встречаемости мутантного аллеля А гена CYP2C19, ассоциированного с резистентностью к клопидогрелу, составляет 29,6%.

2. Пациенты со стабильной стенокардией напряжения, подвергшиеся процедуре чрескожного коронарного вмешательства, являющиеся носителями генотипов GA и AA гена CYP2C19, характеризуются более высокими значениями ADP-test и частоты встречаемости лабораторной резистентности к клопидогрелу.

Литература

1. Combescure C. et al. Clinical implications of clopidogrel nonresponse in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. – P. 923-933.
2. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // *Атеротромбоз.* – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 2-54.
3. Simon T. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // *N Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 – P. 363-375.
4. Реброва Т.Ю. и др. Резистентность к клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIIA у больных ишемической болезнью сердца // *Клиническая медицина.* – 2013. – № 8. – P. 29-31.

УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ТРОМБОЦИТАРНОМ КОНЦЕНТРАТЕ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ЕГО КАЧЕСТВА

Рахманкулова З. К.¹, Абрамов В. Ю.², Проскурнина Е. В.³

¹Московский физико-технический институт (государственный университет),

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В.Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы,

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Москва, Россия, rakhmankulova@phystech.edu

В настоящее время трансфузия тромбоцитарных концентратов широко применяется при лечении ряда заболеваний кроветворной системы. В процессе заготовки и хранения происходит изменение функциональной активности тромбоцитов, поэтому для их эффективного применения требуется возможность быстрой и надежной оценки их качества. Перспективным с этой точки зрения представляется изучение свободно-радикальных процессов, играющих значимую роль при нормальных и патологических состояниях клетки.