

Е.В. МАЙКОВА, Р.К. ИСМАГИЛОВА, Ф.К. АЛИМОВА, И.Х. ВАЛЕЕВА, А.А. ПОДОЛЬСКАЯ, О.А. КРАВЦОВА

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Казанский государственный медицинский университет

УДК 612.172.1 (470.41)

Антиоксидантный статус и полиморфизм генов антиоксидантной системы при ишемической болезни сердца у населения Республики Татарстан

Майкова Евгения Владимировна

аспирант кафедры биохимии КФУ

420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, тел. (843) 23-378-31

В статье представлены показатели антиоксидантного статуса сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца в форме острого инфаркта миокарда и стенокардии напряжения, а также дана оценка влияния полиморфизма генов каталазы, внеклеточной и митохондриальной супероксиддисмутаз, глутатионпероксидазы-1 и NADPH-оксидазы на изменение его параметров.

Ключевые слова: антиоксидантный статус, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов.

E.V. MAYKOVA, R.K. ISMAGILOVA, F.K. ALIMOVA, I.H. VALEeva, A.A. PODOL'SKAYA, O.A. KRAVTSOVA

Kazan Federal University

Kazan State Medical University

Antioxidant status and antioxidant gene polymorphism during the coronary heart disease in the population of RT

The paper presents the performance of antioxidant status of blood serum in patients with coronary heart disease in form of acute myocardial infarction and stenocardia as well as have been investigated an influence of gene polymorphisms (catalase, extracellular and mitochondrial superoxide dismutase, glutation-peroxidase-1, NADPH-oxidase) on changes of patient's antioxidant status.

Keyword: antioxidant status, coronary heart disease, genes polymorphis.

Генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной системы (АОС) организма человека в последнее время стала одним из наиболее привлекательных объектов в изучении этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что активные формы кислорода являются причиной инициации ишемической болезни сердца (ИБС) — одного из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако сложный механизм формирования клинического фенотипа заболевания обусловлен большим количеством генов, вовлеченных в патогенез ИБС. Роль генов, кодирующих ферменты АОС, в развитии клинических форм ИБС и их связь

с показателями антиоксидантной защиты является недостаточно изученной, а результаты исследований, как правило, носят противоречивый характер в различных популяциях и клинических группах.

В связи с этим целью данной работы является характеристика антиоксидантного статуса сыворотки крови и оценка влияния генетического полиморфизма некоторых генов АОС на его изменение у больных ишемической болезнью сердца в форме острого инфаркта миокарда (ОИМ) и стабильной стенокардии напряжения (СН) среди населения Республики Татарстан.

Оценку антиоксидантного статуса в сыворотке крови больных ИБС (суммарная антиоксидантная активность (АОА), содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ), малонового диальдегида (МДА), церулоплазмينا (ЦП)) проводили у 128 пациентов на базе ЦНИЛ КГМУ согласно общепринятым методам. У пациентов проведено генотипирование по полиморфным локусам генов каталазы CAT (rs1001179), глутатионпероксидазы-1 GPx-1 (rs1050450), митохондриальной и внеклеточной супероксиддисмутаза SOD2 и SOD3 (rs4880 и rs699473 соответственно), осуществляющих антиоксидантную защиту организма, а также полиморфизма прооксидантного гена NADPH-оксидазы (rs4673).

Выделение геномной ДНК осуществляли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование ДНК-полиморфизмов проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом с использованием термоциклера MyCycler (Bio-Rad Laboratories, США). Продукты рестрикции фракционировали в полиакриламидных гелях и визуализировали с использованием гель-документирующей системы ChemiDoc™XRS (Bio-Rad Laboratories, США).

Результаты. В ходе оценки антиоксидантного статуса сыворотки крови в общей группе больных ИБС выявлено резкое увеличение по сравнению с нормой средних показателей церулоплазмينا (62,75 мг%, норма — 25-48 мг%) и гидроперекисей липидов (9,33 отн. ед., норма — 2-2,3 отн. ед.), а также незначительное повышение показателя суммарной антиоксидантной активности (49,2% при норме 41,5-44,5%), при этом содержание малонового диальдегида было в пределах нормальных значений (3,09 при норме 2,2-4,8 мкМ/л). Необходимо отметить, что в группах больных ОИМ и СН увеличение содержания ЦП и ГПЛ наблюдалось более чем в 90% случаев, однако средние значения данных показателей значимо не отличались в исследованных группах ($p > 0,05$).

В ходе сравнительного анализа средних значений суммарной АОА показано увеличение доли пациентов, характеризующихся статистически значимым повышением данного показателя в группе с ОИМ (68,2%), при этом в группе больных с диагнозом СН доля таких пациентов составила менее половины (44,4%), однако различия между группами не достигают статистической достоверности.

Значимое снижение уровня МДА наблюдалось примерно в половине случаев у пациентов с диагнозом ИБС, при этом у больных ИБС с острым инфарктом миокарда наблюдается увеличение среднего уровня МДА почти в 1,5 раза по сравнению с больными с диагнозом стенокардия напряжения ($p < 0,05$). В ходе исследования показано также, что между содержанием ГПЛ и ЦП существует положительная корреляция средней сте-

пени, которая более выражена в группе пациентов с диагнозом стенокардия напряжения ($R_s = 0,41$, $p < 0,05$). В то же время для обеих групп показана корреляция слабой степени для показателей МДА и ЦП ($R_s = 0,22$ и $R_s = 0,39$ для группы ОИМ и СН соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, нами показано, что большое число больных ИБС характеризуется повышенной суммарной активностью антиоксидантной системы и содержания церулоплазмينا, что может быть связано с усилением свободнорадикальных процессов и возникновением очагов некроза тканей при ИБС, особенно при остром инфаркте миокарда у мужчин, на фоне сниженного или нормального содержания МДА (около 80%) и значительно повышенного содержания ГПЛ (более 90%) в сыворотке крови. Полученные данные могут объясняться нарушением процесса ПОЛ, при которых окисление первичных макромолекул не доходит до конечных продуктов реакций, одним из которых является МДА, а накопление первичного продукта (ГПЛ) превышает норму по этому показателю в десятки раз.

Поскольку функционирование системы антиоксидантной защиты напрямую зависит от экспрессии генов, кодирующих выработку тех или иных продуктов АОС, нами проведена оценка влияния полиморфных вариантов некоторых антиоксидантных генов (CAT, GPx-1, SOD2, SOD3), кодирующих основные ферменты антиоксидантной защиты, и прооксидантного гена NADPH-оксидазы 1, продукт которого является одним из основных источников свободно радикальных частиц. В ходе исследования показано, что носители генотипов СТ и ТТ полиморфных вариантов генов CAT и SOD3 (полиморфизмы -262С/Т — локализован в промоторной области гена) и +186С/Т (приводит к замене аргинина на глицин в 213-м положении полипептидной цепи), характеризуются сниженными значениями суммарной АОА, близкими к нормальным, а также относительным снижением показателей ГПЛ по сравнению с носителями других генотипов данных маркеров. Кроме того, показано снижение средних значений уровня ЦП для носителей генотипа ТТ полиморфизма +593С/Т гена GPx-1 (замена пролина на лейцин в 197-м положении аминокислотной последовательности). Для полиморфизмов генов SOD2 и NADPH влияния на показатели АОС при ОИМ не обнаружено, так же как показано отсутствие значимых различий в средних значениях МДА для носителей различных генотипов по всем полиморфным локусам.

Таким образом, при интерпретации результатов биохимических анализов необходимо учитывать индивидуальные генетические особенности пациента, т.к. при носительстве определенных генотипов может иметь место резкое изменение показателей работы антиоксидантной системы организма.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848