

21. *Humphries S.* Epidemiology of Arterial Thrombotic Disease // XVII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. — Washington, 1999.

22. *Petitti D. B.* Combination estrogen-progestin oral contraceptives // NEJM. — 2003. — Vol. 349. — P. 1443–1450.

23. *Veljkovic M., Popovic J.* Venous thromboembolism and oral contraception // Med. Pregl. — 2010. — Vol. 63(5–6). — P. 376–379.

24. *Vijayan K. V, Liu Y., Sun W. et al.* The Pro33 isoform of integrin beta3 enhances outside-in signaling in human platelets by regulating the activation of serine/threonine phosphatases // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280(23). — P. 21756–21762.

РЕЗЮМЕ

Д. Р. Гамыркина, Н. А. Воробьева

Влияние генетических полиморфизмов на уровень фибриногена при приеме комбинированных оральных контрацептивов

Цель исследования — изучить влияние генетических полиморфизмов системы гемостаза и возраста на уровень фибриногена на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). По результатам исследования, прием КОК не оказывает значимого влияния на уровень

фибриногена. Другие факторы, несколько повышающие уровень фибриногена, в пределах референсных значений: возраст и гомозиготное состояние полиморфизмов в генах фибриногена (-455 А/А), тромбоцитарных рецепторов GP IIb/IIIa (1565 С/С) и метилентетрагидрофолатредуктазы (677 Т/Т).

Ключевые слова: уровень фибриногена, комбинированные оральные контрацептивы.

SUMMARY

D. R. Gamyrkina, N. A. Vorobyova

Influence of genetic polymorphisms on fibrinogen level at taking of combined oral contraceptives

The purpose of this study is to examine the influence of genetic polymorphisms of hemostasis system and age on the level of fibrinogen in patients against taking of combined oral contraceptives (COCs). As the results of our study, taking COCs has no significant effect on the level of fibrinogen. Other factors that increase the level of fibrinogen within the reference values: age and homozygous state of polymorphisms in fibrinogen genes (-455 A/A), platelet receptors GP IIb/IIIa (1565 C/C) and methylenetetrahydrofolate reductase (677 T/T).

Keywords: level of fibrinogen, combined oral contraceptives.

© Н. И. Белова, Н. А. Воробьева, 2016 г.
УДК 611.018.74-002:575.17(471.111)

Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В ПОПУЛЯЦИИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск; Северный филиал Гематологического научного центра МЗ РФ, г. Архангельск

ВВЕДЕНИЕ

Ненцы — коренной этнос с эволюционно выработанными механизмами, высокоустойчивый к экстремальным факторам среды. С другой стороны, коренные народы Севера — одна из групп народов России, у которой отсутствовали эволюционно выработанные механизмы биосоциальной адаптации к факторам современной цивилизации, что стало причиной резкого ухудшения их физического и психического здоровья за последние десятилетия [5, 7].

На сегодняшний день важнейшая роль в развитии атеротромбоза отводится процессам субклинического воспаления сосудистой стенки. Особую ценность для своевременной профилактики

и лечения имеют маркеры (предикторы) риска атеротромбоза в общей популяции, в особенности у исходно здоровых лиц и у лиц с хроническими формами атеросклероза. В настоящее время активно изучается прогностическая значимость ряда маркеров эндovasкулярного воспаления, таких как Р-селектин, растворимый лиганд sCD40L, тканевой активатор плазминогена t-РА, моноцитарный хемотаксический фактор MCP-1, нейтрофил-активирующий пептид-1 IL8. Необходимо отметить, что уровень данных маркеров может быть неодинаков в различных выборках, иметь этнические различия и генетически обусловлен, в связи с чем необходима верификация референсных значений для каждой изолированной популяции.

Таким образом, целью исследования явился анализ содержания маркеров эндovasкулярного воспаления в сыворотке крови как предикторов развития сосудистой патологии у коренных жителей Ненецкого автономного округа (НАО) — ненцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлась популяция ненцев — коренного населения Ненецкого автономного округа, ведущих оседлый или полукочевой образ жизни (n = 68). Средний возраст изучаемой выборки составил 43 года (30–51). Критериями включения в основную группу (ненцы) являлись этническая принадлежность до 4-й степени родства к коренному населению (ненцы) НАО; постоянное проживание на территории НАО; наличие добро-

вольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 6 от 8 июня 2011 г.). Лабораторные исследования проведены на базе центральной научной исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета г. Архангельска.

Определение уровней маркеров эндovasкулярного воспаления в сыворотке крови выполняли с использованием реагентов Human Cardiovascular BMS811/2FF фирмы *eBioscience* (США) на проточном цитометре Cytomics FC 500 фирмы *Beckman Coulter* (США). Для исследования выполнено определение таких кардиомаркеров, как Р-селектин (референсные значения – 36–262 нг/мл), sCD40L (референсные значения – до 1,5 нг/мл) и t-PA (референсные значения – 2–8 пг/мл) ($n = 68$ человек, возраст выборки $Me = 43$ [30; 51] года), МСР-1 (референсные значения – 29,2–138,5 пг/мл) ($n = 34$, возраст выборки $Me = 43,3$ [32,5; 52,7] года) и IL8 (референсные значения ИФА тест-системы до 62 пг/мл) ($n = 24$, возраст выборки $Me = 45,5$ [28, 25, 51, 75] года).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Растворимый лиганд sCD40L, экспрессируемый в активированных тромбоцитах, клетках сосудов, является связующим звеном между воспалением, атеросклерозом и тромбозом [1]. Уровень sCD40L в крови данной выборки ненцев ($n = 68$) составил $Me = 7,77$ [5,1; 13,2] нг/мл (рис. 1).

Тканевой активатор плазминогена t-PA – сериновая протеаза, катализирует превращение неактивного профермента плазминогена в активный фермент плазмин и является важным компонентом системы фибринолиза [8]. Содержание t-PA ($n = 68$) в крови ненцев составило $Me = 1,91$ [1,3; 2,7] пг/мл при референсных значениях от 2 пг/мл (рис. 2).

Повышенная экспрессия Р-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках [6, 9]. Концентрация Р-селектина в выборке коренного этноса оказалась равной $M = 329,64 \pm 96,32$ нг/мл, что выше референсных значений (36–262 нг/мл) (рис. 3).

Одним из факторов ремоделирования сосудов и развития бляшки является белок МСР-1. МСР-1 охарактеризован как

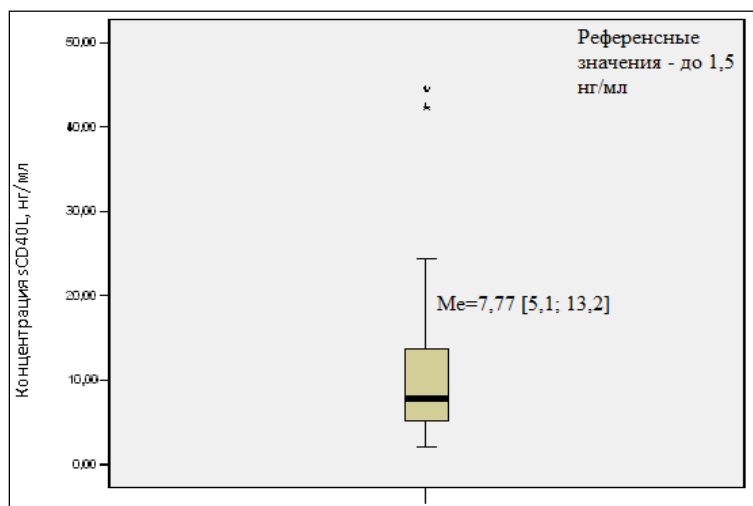


Рис. 1. Концентрация sCD40L в крови ненцев НАО, нг/мл

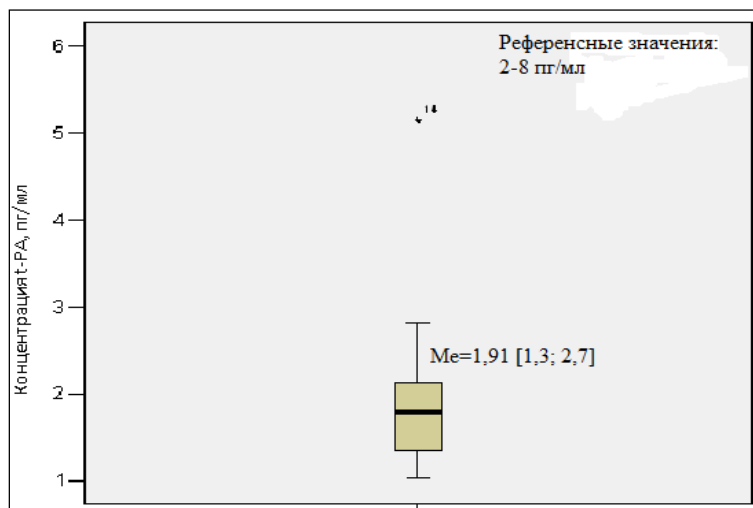


Рис. 2. Концентрация t-PA в крови ненцев, нг/мл

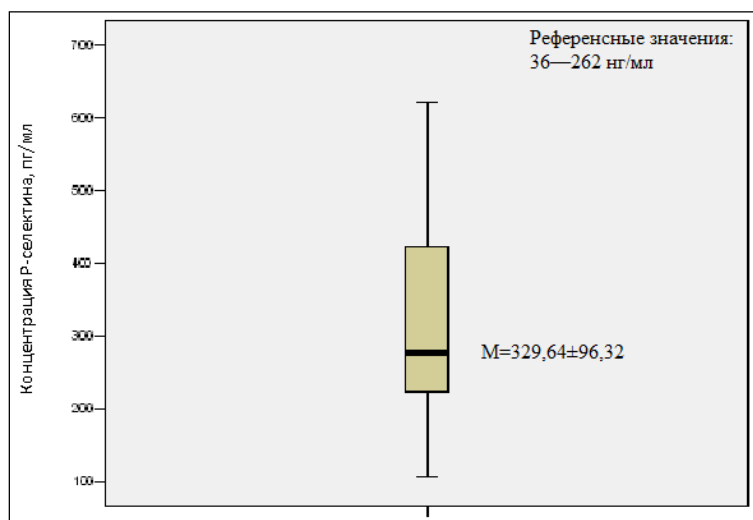


Рис. 3. Концентрация Р-селектина в крови ненцев, пг/мл

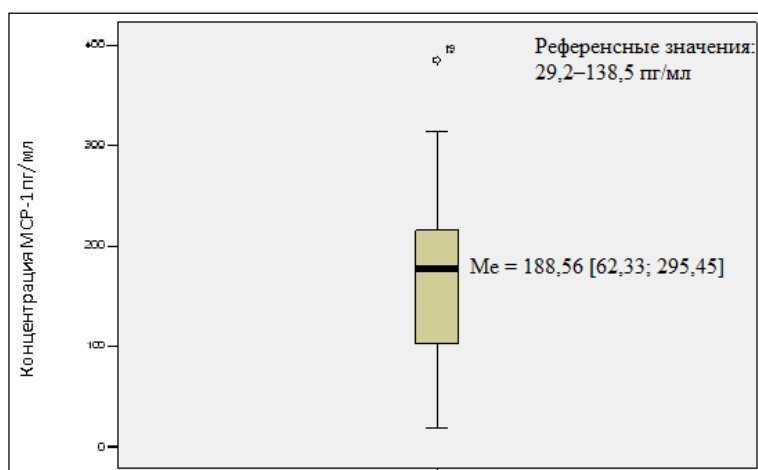


Рис. 4. Концентрация MCP-1 в крови ненцев, пг/мл

моноцит-специфический хемоаттрактант [10]. Концентрация белка MCP-1 в выборке ($n=34$, возраст выборки $Me=47$ [39; 55]) составила $Me=188,56$ [62,33; 295,45] пг/мл (референсные значения ИФА тест-системы составили 29,2–138,5 пг/мл) (рис. 4).

Интерлейкин 8 — это цитокин воспаления, известен как фактор активации нейтрофилов [3]. Содержание интерлейкина-8 в крови ненцев ($n=24$, возраст выборки $Me=45$ [28; 52] лет) составило $Me=69,2$ [41,4; 103,2] пг/мл (референсные значения < 62 пг/мл).

Мы также проанализировали влияние и взаимодействие маркеров эндоваскулярного воспаления друг с другом. Выявлена слабая положительная корреляционная связь маркера sCDL40 с тканевым активатором плазминогена t-PA ($r=0,414$; $p<0,001$). Слабая достоверная корреляционная связь также обнаружена между белком MCP-1 и sCD40L ($r=0,402$; $p=0,02$), интерлейкином-8 и P-селектином ($r=0,473$; $p=0,023$).

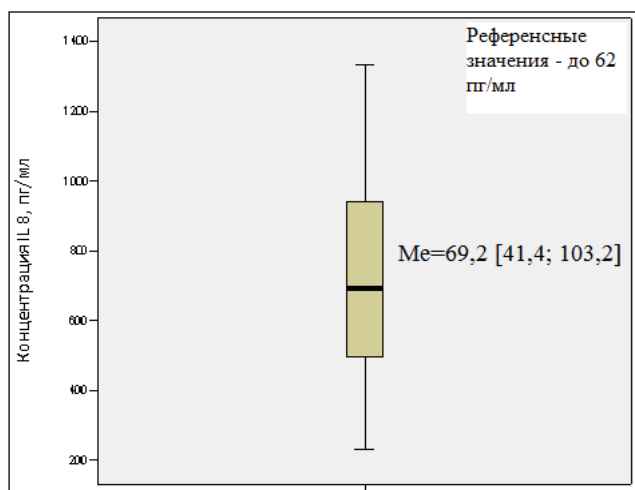


Рис. 5. Концентрация интерлейкина-8 в крови ненцев, пг/мл

Один из важных факторов поражения сосудистой стенки и развития сердечно-сосудистой патологии — это курение [4]. Курильщиками из нашей выборки оказались 29,4 % ($n=20$) жителей Арктического региона. Мы проанализировали связь между концентрацией маркеров эндоваскулярного воспаления в крови и табакокурением. В группе курящих достоверно ниже уровень активатора плазминогена t-PA по сравнению с некурящими ($\chi^2=4,398$; $p=0,036$) (рис. 6).

Мы также проанализировали зависимость концентрации sCD40L и P-селектина от наличия того или иного полиморфизма гена ITGB3 как маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [2, 12]. Статистически досто-

верные различия выявлены для растворимого лиганда sCD40L ($Z=2,187$; $p=0,029$) (рис. 7).

Для концентрации P-селектина такой зависимости найдено не было ($Z=-0,191$; $p=0,848$). Не было обнаружено взаимосвязи между носительством аллельных вариантов (–675 4G/5G) гена PAI-1 и ингибитором активатора плазминогена t-PA ($\chi^2=0,961$; $p=0,618$).

ВЫВОДЫ

Выявлены особенности содержания маркеров воспаления сосудистой стенки в сыворотке крови в выборке коренного этноса.

По нашим данным, превышение референсных показателей уровня маркеров эндоваскулярного воспаления свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции и активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в выборке коренного этноса. Однако наблюдаемое повышение маркеров может также говорить о генетических особенностях изучаемой выборки и о целесообразности пересмотра референсных значений кардиомаркеров для исследуемой популяции, что требует дальнейшего изучения.

Выявлена положительная корреляция t-PA с содержанием маркера активации тромбоцитарного звена гемостаза sCD40L ($r=0,414$; $p<0,001$). Поскольку секреция тканевого активатора плазминогена из клеток эндотелия усиливается при патологических процессах и влиянии некоторых биологических веществ (тромбина, ряда гормонов, стресса, шока, тканевой гипоксии, травмы [3, 14]), полученные результаты согласуются с литературными данными и свидетельствуют о процессах стимуляции системы гемостаза.

Интересно отметить отсутствие различий концентрации тканевого активатора плазминогена t-PA от полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1, поскольку полиморфизм 4G/5G

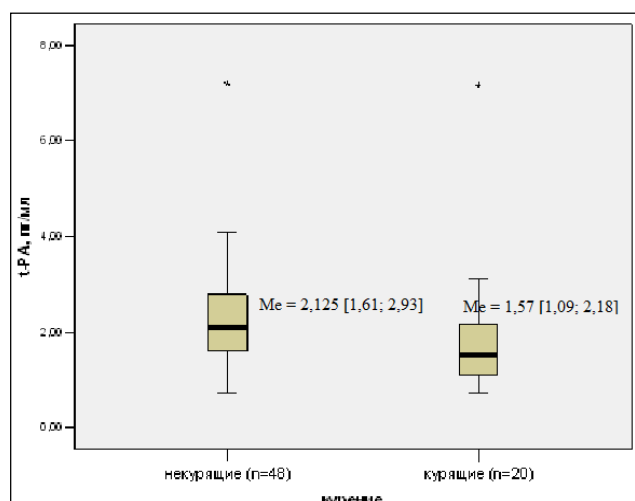


Рис. 6. Концентрация t-PA в крови ненцев в группе курящих и некурящих, нг/мл

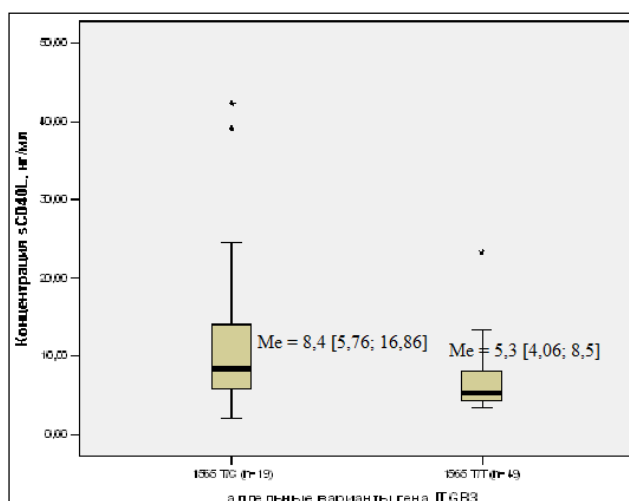


Рис. 7. Концентрация sCD40L в зависимости от полиморфизма гена ITGB3, нг/мл

мы считаем протективным в данной популяции [2]. Функцией PAI-1 является ограничение лизиса тромба в месте повреждения сосуда, что препятствует бесконтрольному распространению активации фибринолитической системы и кровотечению [2]. В жестких условиях Крайнего Севера и образа жизни, связанного с повышенным риском травматизма, остановка кровотечения является жизненно важным фактором.

Выявленные различия в содержании t-PA в группах курящих и некурящих представителей ненцев ($\chi^2 = 4,398$; $p = 0,036$) подтверждают литературные данные о подавлении процессов фибринолиза у курильщиков [4].

По некоторым данным, методика стандартной агрегатометрии недостаточно информативна для оценки активности тромбоцитов (в частности, у пациентов с лакунарным инсультом), поэтому можно использовать возможности проточной цитометрии как более точного метода [9, 12].

Маркеры P-селектин и sCD40L указывают на активность тромбоцитарного звена гемостаза. В свою очередь, продукт гена ITGB3 участвует во взаимодействии между тромбоцитами, опосредованном растворимым фибриногеном, что, в свою очередь, приводит к быстрой агрегации тромбоцитов и физическому закрытию поврежденной поверхности эндотелия [12]. Как указывалось выше, его полиморфизм 1565 T/C и 1565 C/C может привести к повышению агрегационной способности тромбоцитов за счет конформационного изменения сайта связывания с фибриногеном. Полученная связь с концентрацией маркера sCD40L ($Z = 2,187$; $p = 0,029$) подтверждает роль полиморфизмов 1565 T/C и 1565 C/C гена ITGB3 как фактора риска повышенной активности тромбоцитарного звена гемостаза.

Кроме того, выявлена положительная достоверная связь с маркером активации тромбоцитов sCD40L ($r = 0,402$; $p = 0,02$). MCP-1 гладких мышц и эндотелиальных клеток сосудов способствует вербовке моноцитов и макрофагов в субэндотелиальный слой. Осаждение липидов в этих моноцитах и макрофагах приводит к развитию атеросклеротических поражений [10].

Интересно отметить положительную корреляцию ИЛ8 и P-селектин ($r = 0,473$; $p = 0,023$). Оба маркера свидетельствуют об активации лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, роль которой в развитии сердечно-сосудистой патологии активно изучается [3].

Таким образом, данные маркеры целесообразно использовать для более точной оценки состояния сосудистой стенки и детального изучения характерных особенностей эндоваскулярного воспаления в популяции коренного этноса Арктического региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбараш О. Л., Осокина А. В. Роль маркеров системы CD40/CD40L в прогнозировании сердечно-сосудистых событий при коронарном атеросклерозе // Патология кровообращения и кардиохирургия. — 2011. — №3. — С. 89–93.
2. Белова Н. И., Воробьева Н. А. Распространенность полиморфизма протромбогенных генов системы гемостаза в популяции ненцев ненецкого автономного округа // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — № 4. — С. 20–26.
3. Захарова В. В., Гладили Н. Б. Значение молекулярных маркеров в диагностике сосудистой патологии // Фундамент. исслед. — 2011. — № 9–3. — С. 456–4613.
4. Зубаирова Л. Д., Зубаиров Д. М. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Казан. мед. журн. — 2006. — Т. 87. — № 5. — С. 369–374.
5. Корчак Е. А. Коренные народы севера в государственных арктических стратегиях // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 5. — С. 390.

6. Семенов А. В., Панченко Е. П., Руга М. Я. Растворимый Р-селектин — маркер активации тромбоцитов и поражения сосудистой стенки: повышение его уровня в плазме крови при инфаркте миокарда, распространенном атеросклерозе и первичной легочной гипертензии // *Терапевт. арх.* — 2000. — Т. 72. — № 4. — С. 15–20.

7. Сидоров П. И., Дергеева Г. Н., Зубов Л. А. Стратегии полярной медицины // *Проблемы здравоохранения и соц. развития Арктической зоны России.* — 2011. — С. 452–467.

8. Сироткина О. В., Боганькова Н. А., Ласковец А. Б. и др. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Мед. иммунол.* — 2010. — Т. 12. — № 3. — С. 213–218.

9. Топузова Н. П. Клинические и гемореологические нарушения у пациентов с лакунарными инсультами // *Вестник Росс. Военно-мед. акад.* — 2012. — Т. 1. — № 37. — С. 145–148.

10. Gao L., Xu Z., Yin Z. et al. Association of hydrogen sulfide with alterations of monocyte chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1 in patients with coronary artery disease // *Inflamm Res.* — 2015. — № 64 (8). — P. 627–635.

11. Incalcaterra E., Meli F., Muratori I. et al. Residual vein thrombosis and onset of post-thrombotic syndrome: influence of the 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene // *Thromb. Res.* — 2014. — № 133(3). — P. 371–374.

12. Kucharska-Newton A. M., Monda K. L., Campbell S. et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Atherosclerosis.* — 2011. — № 216 (1). — P. 151–156.

13. Novo G., Bellia C., Fiore M. et al. Risk Score Derived from the Analysis of a Cluster of 27 Serum Inflammatory Cytokines to Predict Long Term Outcome in Patients with Acute Myocardial Infarction: a Pilot Study // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2015. — № 45 (4). — P. 382–390.

РЕЗЮМЕ

Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

Маркеры воспаления сосудистой стенки в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа

Исследование маркеров воспаления сосудистой стенки в выборке ненцев показало превышение принятых референсных значений, что может свидетельствовать о серьезных нарушениях в системе гемостаза. Однако наблюдаемое увеличение маркеров может также говорить о генетических особенностях изучаемой выборки и о целесообразности пересмотра референсных значений маркеров воспаления для исследуемой популяции коренного этноса Арктического региона, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ненцы, сердечно-сосудистые заболевания, маркеры воспаления сосудистой стенки, полиморфизм.

SUMMARY

N. I. Belova, N. A. Vorobyova

Inflammatory markers of vascular wall in native population of Nenets autonomous district

Study of inflammatory markers of vascular wall in nenets population showed excess of adopted reference values that can indicate serious violations of hemostasis system. However, apparent increase of inflammatory markers of vascular wall in blood can also give evidence of genetic traits of studied population and of necessity of review of reference values of inflammatory markers for studied population of native ethnoses of the Arctic Region that is warrant further investigation.

Keywords: nenets, cardiovascular diseases, inflammatory markers of vascular wall, polymorphism.

© Коллектив авторов, 2016 г.
УДК [616.1–036.865]:616.092.12

Т. А. Евдокимова, А. Э. Кутузова,
А. А. Потапчук, О. Э. Мальнева

ФИЗИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кафедра медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; НИО спортивной медицины Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Регулярные длительные аэробные кардиореспираторные тренировки признаны мировым сообществом как обязательный немедикаментозный ком-

понент профилактических и реабилитационных мероприятий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [6, 9]. Широкое распространение физической реабилитации, в свою очередь, объясняет необходимость внедрения в клиническую практику адекватных методов оценки ее эффективности. Общеизвестным и ожидаемым результатом регулярных аэробных тренировок больного с сердечно-сосудистой патологией является увеличение переносимости тестирующих физических нагрузок [2]. Между тем еще один информативный показатель субъективного и соматического благополучия пациента — качество его жизни (КЖ) [5] — нередко остается вне поля зрения специалистов. Кроме того, до настоящего времени недостаточно сведений о целесообразности применения КЖ для оценки эффективности краткосрочного (например, стационарного) физического реабилитационного вмешательства у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Целью исследования стал анализ КЖ больных с ССЗ, участвовавших в программах физиче-