

radi, T. Nordqvist, P. Allebeck, M. R. Galanti // *Cancer Causes Control*. — 2008. — Vol. 19, N 3. — P. 221-226.

10. *Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia* / R. Guignard, T. Truong, Y. Rougier [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 166, N 10. — P. 1140-1149.

11. *Risk of thyroid cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study* / C. G. Hannibal, A. Jensen, H. Sharif, S. K. Kjaer // *Hum Reprod.* — 2008. — Vol. 23, N 2. — P. 451-456.

12. *Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study* // M. R. Galanti, L. Hansson, Lund [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 1996. — Vol. 5, N 6. — P. 425-431.

13. *Sakoda L. C. Reproductive and menstrual history and papillary thyroid cancer risk: the San Francisco Bay*

*Area thyroid cancer study* / L. C. Sakoda, P. L. Horn-Ross // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2002. — Vol. 11, N 1. — P. 51-57.

14. *A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors* / E. Negri, L. Dal Maso, E. Ron [et al.] // *Cancer Causes Control*. — 1999. — Vol. 10, N 2. — P. 143-155.

15. *Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment* / S. M. Chow, S. Yau, S. H. Lee [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 59, N 4. — P. 992-1000.

16. *A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors* / A. M. Sawka, D. C. Lakra, J. Lea [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2008. — Vol. 69, N 3. — P. 479-490.

17. *Consequences of inadvertent radioiodine treatment of Graves' disease*

*and thyroid cancer in undiagnosed pregnancy. Can we rely on routine pregnancy testing?* / G. Berg, L. Jacobsson, E. Nystrom [et al.] // *Acta Oncol.* — 2008. — Vol. 47, N 1. — P. 145-149.

18. *Impact of pregnancy on serum thyroglobulin and detection of recurrent disease shortly after delivery in thyroid cancer survivors* / R. Leboeuf, L. E. Emerick, A. J. Martorella, R. M. Tuttle // *Thyroid*. — 2007. — Vol. 17, N 6. — P. 543-547.

19. *Papillary carcinoma with nodular fasciitis-like stroma — a case report in pregnancy* / I. I. Leal, F. P. Carneiro, C. A. Basilio-de-Oliveira [et al.] // *Diagn. Cytopathol.* — 2008. — Vol. 36, N 3. — P. 139-141.

20. *Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: пособие для врачей* / Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов. — М.: Медэксперт. Пресс, 2003. — С. 48.

УДК 616.12-008.331.1:616.151.5

В. Н. Крамарева

## ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

В сосудистом русле в норме непрерывно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин, который также непрерывно расщепляется и удаляется ферментами фибринолитической системы [1]. Главным компонентом этой системы является фермент плазмин, который путем гидролиза отщепляет от фибрина растворимые пептиды, способствуя растворению тромба. В патологических ситуациях появление в кровотоке тромбина вызывает превращение фибриногена в фибрин с появлением растворимого фибрина (РФ), который в дальнейшем превращается в нерастворимый фибрин. При расщеплении нерастворимого

фибрина плазмином появляются продукты деградации фибрина — D-димеры, являющиеся маркерами активации фибринолиза [2].

Плазмин в крови находится в виде неактивного плазминогена. Активация плазминогена обеспечивается внутренними и внешними механизмами и в подавляющем большинстве случаев вторична. Основной внешний активатор плазминогена — активатор тканевого типа (t-PA), который синтезируется в сосудистой эндотелии при повреждении сосуда или воздействии на него вазоактивных веществ. Помимо активаторов фибринолиза существуют ингибиторы превращения плазминогена в плазмин, такие

как ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), также синтезируемый клетками эндотелия [3]. Активация или повреждение эндотелия приводят к повышенной выработке данных протеаз. При длительном воздействии повреждающих факторов компенсаторные возможности эндотелия истощаются и развивается состояние дисфункции, predisposing к тромбообразованию [4].

Таким образом, к методам оценки состояния фибринолитической системы относят определение концентрации активаторов и ингибиторов плазминогена, а также продуктов деградации фибриногена/фибрина.



У больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) зачастую определяются метаболические нарушения в виде дислипидемии, нарушения углеводного обмена, ожирения, являющиеся факторами риска эндотелиальной дисфункции и тромботических осложнений [5]. В связи с этим вызывает интерес изучение показателей фибринолитической системы у больных эссенциальной АГ.

### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 60 больных эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999) [6], из них 28 женщин и 32 мужчины в возрасте от 27 до 68 лет (в среднем  $52,4 \pm 6,8$  года).

У 3 (5 %) больных на момент включения в исследование отмечалась стабильная стенокардия I–II функционального класса. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 6 (10 %) больных, ишемический инсульт — у 3 (5 %). Дислипидемия наблюдалась у 51 (85 %) больного, курили 20 (33,3 %). Сахарным диабетом (СД) 2 типа страдали 10 (16,7 %) больных. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил  $28,0 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>. Больные СД были обследованы в состоянии хорошей и удовлетворительной клинко-метаболической компенсации заболевания. Группу контроля составили 12 здоровых.

Показатели фибринолитической системы — уровень антигена t-PA и содержание PAI-1 определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием наборов реактивов фирмы “Technoclone” (Австрия). Показатель активности t-PA находили с использованием хромогенных субстратов той же фирмы.

Количественное определение растворимого фибрина и D-димера в плазме крови проводили с помощью иммуноферментных методов, разрабо-

танных в Институте биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины [7].

Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) определяли ферментным методом с помощью наборов фирмы “Human” (Германия) на биохимическом полианализаторе “Human”, уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) — тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих липопротеидов раствором 1,1 мМ фосфовольфрамата натрия с 45 мМ MgCl<sub>2</sub>. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда [8].

Все больные были разделены на 2 группы по величине суммарного сердечно-сосудистого риска, рассчитанного согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [9]: 1-я группа — пациенты низкого/среднего риска (21 человек), 2-я группа — высокого/очень высокого риска (39 человек).

Статистические данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения ( $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Анализ корреляционных взаимосвязей биохимических показателей осуществляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости  $P < 0,05$  считали достоверным.

### Результаты исследования и их обсуждение

Клинко-демографические данные и исходные биохимические показатели обследуемых больных представлены в табл. 1.

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 2.

Анализ полученных данных выявил достоверное повышение уровней антигена и активности t-PA у больных 1-й обследуемой группы по сравнению с

контролем (все  $P < 0,05$ ). У больных 2-й группы отмечалось увеличение уровня антигена t-PA, но снижение его активности (все  $P < 0,05$ ) по сравнению с 1-й группой. У больных 2-й группы также достоверно выше оказалось содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1) по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ). В этой группе больных показатели PAI-1 были как очень высокие, так и близкие к нулю. Оказалось, что нулевые значения PAI-1 определялись у больных с диагностированным тромбом ушка левого предсердия и тромбозом мелких ветвей легочной артерии.

Как видно из табл. 2, показатели РФ и D-димера у обследуемых больных также существенно отличаются от нормы.

Так, выявлено повышение уровня РФ у больных эссенциальной АГ низкого/среднего риска по сравнению со здоровыми ( $P < 0,05$ ). У пациентов с АГ высокого/очень высокого риска отмечено достоверное

Таблица 1  
Клиническая характеристика больных

Показатель	Больные АГ, n=60
Возраст, годы	$52,4 \pm 6,8$
Мужчины/женщины, %	53/47
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,0 \pm 1,6$
Курение, %	33,3
Стабильная стенокардия I–II функц. кл., %	5
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	10
Ишемический инсульт в анамнезе, %	5
Сахарный диабет, %	16,7
САД, мм рт. ст.	$159,8 \pm 4,5$
ДАД, мм рт. ст.	$89,2 \pm 3,2$
Общий ХС, ммоль/л	$5,9 \pm 0,9$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,8 \pm 0,3$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,3 \pm 0,6$
ТГ, ммоль/л	$1,9 \pm 0,4$
Глюкоза крови, ммоль/л	$5,2 \pm 0,6$



Таблица 2

**Показатели активности фибринолитической системы у больных эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от величины суммарного риска**

Показатель	1-я группа: пациенты с низким/средним риском, n=21	2-я группа: пациенты с высоким/очень высоким риском, n=39	Здоровые, n=12
Антиген тканевого активатора плазминогена, нг/мл	0,86±0,20*	1,66±0,52**	0,38±0,12
Активность тканевого активатора плазминогена, МО/мл	0,048±0,007*	0,012±0,009**	0,014±0,003
Ингибитор тканевого активатора плазминогена, нг/мл	17,5±7,4	56,8±14,6**	12,5±1,64
Растворимый фибрин, мкг/мл	1,65±0,34*	2,46±0,37**	0,58±0,15
D-димер, нг/мл	76,5±20,1*	150,2±31,7**	28,1±16,6

Примечание. \* — P<0,05 по сравнению с контролем; \*\* — P<0,05 по сравнению с 1-й группой.

увеличение уровня РФ по отношению к больным 1-й группы (P<0,05). Известно, что РФ является маркером тромбинемии и свидетельствует о повышении свертывающего потенциала крови [10].

Определение в плазме крови D-димеров позволяет выявить образование в кровотоке фибрина и его лизис, таким образом, оценить активацию свертывания крови и фибринолиз. D-димер является наиболее надежным свидетельством появления в магистральных сосудах тромбов и тромбоемболий [11].

Нами установлено увеличение содержания D-димера у больных эссенциальной АГ высокого/очень высокого риска. У больных с низким/средним риском уровень D-димера не отличался от здоровых (P>0,05). У больных высокого/очень высокого риска он был достоверно выше, чем в контрольной группе (P<0,05).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют об изменениях в системе фибринолиза у больных АГ с низким/средним кардиоваскулярным риском в виде повыше-

ния уровней антигена и активности тканевого активатора плазминогена и у больных с высоким/очень высоким риском в виде увеличения величины антигена, но снижения активности t-PA и увеличения уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена.

Выявленные нами изменения в виде существенного повышения уровня РФ и D-димера свидетельствуют об активации системы гемостаза у больных эссенциальной АГ и дают основание предполагать участие данных показателей в развитии сердечно-сосудистых осложнений.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую достоверную связь между возрастом и антигеном тканевого активатора плазминогена, а также между содержанием ХС ЛПНП и уровнем ингибитора тканевого активатора плазминогена. Полученные результаты можно объяснить большей распространенностью атеросклеротического поражения у пациентов старшей возрастной группы, связь которого с активацией процессов тромбообразования общепризнана [12].

Кроме того, обнаружена достоверная прямая взаимосвязь между показателями PAI-1 и РФ (P<0,05), PAI-1 и t-PA антигеном (P<0,05), обратная — между PAI-1 и D-димером (P<0,05).

Сосудистая стенка здорового человека обладает антитромбогенными свойствами благодаря синтезу антикоагулянтов, активаторов плазминогена, ингибиторов агрегации тромбоцитов. При атеросклеротическом поражении наблюдаются структурные и функциональные повреждения стенки сосуда, ведущие к снижению ее антиагрегационной, антикоагуляционной и фибринолитической активности [13].

Выявленные в нашем исследовании нарушения регуляции фибринолиза в виде дисбаланса между активатором плазминогена и его ингибитором свидетельствуют о дисфункции эндотелия, снижении антитромбогенной активности сосудистой стенки и вносят существенный вклад в процессы тромбообразования и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных эссенциальной АГ, что следует учитывать при назначении терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Schenone M.* The blood coagulation cascade / M. Schenone, B. C. Furie, B. Furie // *Curr. Opin. Hematol.* — 2004. — Vol. 11 (4). — P. 272-277.
2. *Баркаган З. С.* Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М., 2001. — С. 32-40.
3. *Banfi C.* PAI-1, the primary plasminolytic inhibitor of fibrinolysis. Physiopathologic role and molecular mechanisms / C. Banfi, L. Mussoni, E. Tremoli // *Minerva Endocrinol.* — 2002. — Vol. 27. — P. 181-191.
4. *Andersson T. J.* Assessment and treatment of endothelial dysfunction in human / T. J. Andersson // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 631-638.
5. *Panza J. A.* Endothelial dysfunction in essential hypertension / J. A. Panza // *Clin. Cardiol.* — 1997. — Vol. 20, Suppl. II. — P. II-26 — II-33.
6. *World Health Organization* — International Society of Hypertension.



Guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17 (2). — P. 151-183.

7. A neoantigenic determinant in coiled coil region of human fibrin B-chain / E. V. Lugovskoy, P. G. Gritsenko, I. N. Kolesnikova [et al.] // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123, N 5. — P. 765-770.

8. Friedwald W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem.* — 1972. — Vol. 18. — P. 499-502.

9. European guidelines in cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 24. — P. 1601-1610.

10. The central role of thrombin in hemostasis / J. T. Crawley, S. Zanardelli, C. K. Chion, D. A. Lane // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5, Suppl. 1. — P. 95-101.

11. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ

damage in hypertension / L. A. Sechi, L. Zingaro, C. Catena [et al.] // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 36. — P. 978-985.

12. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers / G. D. Lowe [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 1997. — Vol. 97. — P. 775-784. (The Third Glasgow Monica Survey I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use).

13. Britten M. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis / M. Britten, V. Schuchinger // *Herz.* — 1998. — Vol. 23, N 2. — P. 97-105.

УДК 617.735-002-02:616.379-008.64-09-092.18-07

В. А. Науменко

## ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ НЕКОТОРЫХ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса

### Введение

По данным литературы, в патогенезе диабетической ретинопатии (ДРП) участвуют цитокины, активно влияющие на развитие и регуляцию антигенспецифического иммунного ответа, регуляцию процессов пролиферации и ангиогенеза, а также обладающие цитотоксическими и противовирусными свойствами. Главными медиаторами воспаления являются интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, а также интерферон. Совокупность этих цитокинов обеспечивает неспецифическую, антибактериальную и противовирусную, а отчасти и противоопухолевую защиту. Цитокины, оказывающие противовоспалительное действие как часть нормальной иммунорегуляции, не допускающей гиперпродукции провоспалительных цитокинов, — это ИЛ-4, ИЛ-10,

ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  [4]. Повышенная экспрессия цитокинов, инициирующих внутриклеточные пролиферативные изменения в эндотелиоцитах, — одна из непосредственных причин структурно-функциональных повреждений сосудистой стенки у больных сахарным диабетом (СД).

ИЛ-1 $\beta$  способствует также апоптозу клеток ретинальных капилляров в результате активации нуклеарного фактора  $\beta$ . Этот процесс усиливается в условиях повышенного уровня глюкозы. Результаты этого исследования также предполагают возможную роль ИЛ-1 $\beta$  в развитии ретинопатии при диабете и целесообразность определения антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$  для выявления механизмов ингибирования развития ДРП [6].

Среди факторов, индуцирующих ретинальную неоваску-

ляризацию, отмечены различные вещества, в том числе цитокины, наиболее значимые из которых — фактор роста эндотелия сосудов, основной фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста [1]. Были исследованы механизмы регуляции фактора роста эндотелия сосудов и эндостатина соответственно как стимулятора и ингибитора ангиогенеза при ДРП. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов и эндостатина в камерной влаге и стекловидном теле положительно коррелировала с тяжестью ДРП. Содержание фактора роста эндотелия сосудов увеличивается в процессе неоваскуляризации у пациентов с пролиферативной ДРП [2; 7].

При развитии пролиферативного процесса обнаружено накопление ИЛ-6 в субретинальной жидкости и стекловид-

