

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

# Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией)

О.Н. Герасименко, Л.А. Шпагина, А.М. Горбунова, И.С. Шпагин, Я.С. Сергеева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52*

Цель исследования — на основе оценки эндотелиальных и гемостазиологических показателей изучить возможности ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. **Материал и методы.** Проведено обследование 253 пациентов с вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией в условиях областного центра профессиональной патологии на базе специализированного отделения профессиональной патологии. Рассмотрены показатели системного, сосудисто-тромбоцитарного, плазменно-коагуляционного гемостаза, состояние маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза; определена агрегационная активность тромбоцитов; проведено исследование молекул адгезии, функционального состояния эндотелия. **Результаты.** Выявлено, что эндотелиальная дисфункция при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется увеличением содержания сигнальных молекул sPECAM-1, sVCAM-1 и sP-селектина, нарастанием уровня эндотелина-1 в сочетании с усиленной выработкой фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующего фактора роста; эндотелиальные маркеры ассоциированы с частотой неблагоприятных полиморфных вариантов генов; системный гемостаз характеризуется повышением уровня тромбоспондина и тромбомодулина, тромбоцитарного фактора роста в условиях снижения активности плазминогена, увеличением концентрации  $\alpha_2$ -макроглобулина и продуктов распада фибрина; определены ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений. **Заключение.** В качестве ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией целесообразно использовать ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений: уровень индуцибельной NO-синтазы, эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ , адгезивной молекулы (sPECAM-1), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), тромбоспондина и фибринопептида А, активность плазминогена, полиморфизм генов плазминогена, эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 гена трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ .

**Ключевые слова:** нутритивный статус, молекулярные медиаторы, функциональные маркеры, вибрационная болезнь, артериальная гипертензия, коморбидность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Сергеева Я.С., e-mail: gvv3@nso.ru

**Для цитирования:** Герасименко О.Н., Шпагина Л.А., Горбунова А.М., Шпагин И.С., Сергеева Я.С. Клинико-функциональная и молекулярная характеристика коморбидной патологии (вибрационная болезнь в сочетании с артериальной гипертензией). *Атеросклероз*, 2022; 18 (1): 68–75. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

## Clinical-functional and molecular characteristics of comorbid pathology (vibration disease combined with arterial hypertension)

O.N. Gerasimenko, L.A. Shpagina, A.M. Gorbunova, I.S. Shpagin, Ya.S. Sergeeva

Novosibirsk State Medical University  
630091, Russia, Novosibirsk, Krasny av., 52

**Purpose of the study.** Based on the assessment of endothelial and hemostasiological parameters, to study the possibilities of early diagnosis of vascular disorders in case of vibration disease in combination with arterial hypertension. **Material and methods.** 253 patients with vibration disease in combination with arterial hypertension were examined in the conditions of the regional center of occupational pathology based on a specialized department of occupational pathology. The indicators of systemic, vascular-platelet, plasma-coagulation hemostasis, the state of markers of endothelial cell hemostasis are considered; platelet aggregation activity was determined; the study of adhesion molecules, the functional state of the endothelium. **Results.** Endothelial dysfunction in vibration disease in combination with arterial hypertension is characterized by increase of content of signaling molecules sPECAM-1, sVCAM-1 and sP-selektin, level of endothelin-1 in combination with increased production of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor; endothelial markers are associated with the frequency of unfavorable polymorphic variants of genes; systemic hemostasis is characterized by an increase in the level of thrombospondin and thrombomodulin, platelet growth factor in conditions of a decrease in plasminogen activity, an increase in the concentration of  $\alpha$ 2-macroglobulin and fibrin decay products; identified early endothelial-hemostasiological markers of vascular disorders. **Conclusions.** As an early diagnosis of vascular disorders in vibration disease in combination with arterial hypertension, it is advisable to use early endothelial-hemostasiological markers of vascular disorders: content of inducible NO synthase, vascular endothelial growth factor, transforming growth factor  $\beta$ 1, adhesive molecule, platelet growth factor BB, thrombospondin and fibrinopeptide A index, plasminogen activity, polymorphism of plasminogen, endothelial NO synthase, endothelin-1 and transforming growth factor  $\beta$ 1 genes.

**Keywords:** nutritional status, molecular mediators, functional markers, vibration disease, arterial hypertension, comorbidity.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Sergeeva Ya.S., e-mail: gvv3@nso.ru

**Citation:** Gerasimenko O.N., Shpagina L.A., Gorbunova A.M., Shpagin I.S., Sergeeva Ya.S. Clinical-functional and molecular characteristics of comorbid pathology (vibration disease combined with arterial hypertension). *Atherosclerosis*, 2022; 18 (1): 68–75. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-68-75

### Введение

Современные формы вибрационной болезни, независимо от типа воздействия фактора, характеризуются учащением сочетаний с сердечно-сосудистыми заболеваниями, торпидностью течения, несмотря на прекращение производственного контакта, патоморфозом поражения органов-мишеней поражения [1–4]. Генез сосудистых поражений от воздействия вибраций является многофакторным: рассматриваются первично-механическое влияние физического фактора, нейрогуморальные и гормональные сдвиги, активация липопероксидации и формирование системных мембранопатий, нарушение микрогемодинамики и гипоксия, синдром регенераторно-пластического дефицита [5, 6].

В процессах ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии важная роль принад-

лежит нарушению структуры и функции эндотелия, ассоциированному с повышением концентрации окисленных атерогенных липидов, дефицитом оксида азота, увеличением содержания эндотелина-1, васкулоэндотелиального и трансформирующего факторов роста, высокой степенью выраженности процессов воспаления, гормональными и метаболическими сдвигами [7, 8]. Нарушение функционального состояния эндотелия, нейтрофилов, тромбоцитов у больных вибрационной болезнью стимулирует взаимодействие форменных элементов крови с внеклеточными молекулярными факторами субэндотелия, а также усиление выработки маркеров системного воспаления, ведущей к перестройке сосудистой архитектоники [5, 9].

Полиморфизмы генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса и системным гемостазом, определяют риск развития и прогресси-

вания сосудистых расстройств при различной патологии [10, 11]. Вместе с тем мало изученным остается эндотелиально-гемостазиологический континуум в ассоциации с полиморфизмов генов при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией, что определило цель настоящего исследования — на основе оценки эндотелиальных и гемостазиологических показателей изучить возможности ранней диагностики сосудистых нарушений при вибрационной болезни в сочетании с артериальной гипертензией.

### Материал и методы

В ходе исследования обследовано 253 человека в условиях областного центра профессиональной патологии на базе специализированного отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» города Новосибирска. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (Женева, 1993). Форма добровольного информированного согласия рассмотрена и одобрена на заседании локального этического комитета Новосибирского государственного медицинского университета.

Пациенты были разделены на четыре группы: группа ВБ (75 больных вибрационной болезнью (ВБ) I степени от воздействия локальной вибрации, возраст  $47,0 \pm 2,4$  года, стаж работы с вибрацией  $15,3 \pm 1,4$  года); группа ВБ + АГ (69 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) I–II, риск 2–3, возраст  $47,6 \pm 2,1$  года, стаж работы с вибрацией  $15,7 \pm 1,2$  года); группа АГ (72 рабочих, не контактирующих с вибрационно-шумовым фактором, с диагнозом АГ I–II, риск 2–3, возраст  $46,4 \pm 2,8$  года); контроль (37 человек, работающих на том же предприятии вне контакта с вибрацией, возраст  $47,5 \pm 2,2$  года).

Исследование системного гемостаза проведено в соответствии с рекомендациями руководства А.П. Момота [12] с использованием наборов и реагентов фирмы «Технология-стандарт» (Барнаул) и НПФ «Ренам» (Москва). Определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время с тромбопластином, стандартизированное по международному индексу чувствительности, тромбиновое время; выполняли эхитоксовый тест, анцистродоновый тест (с ядом щитомордника обыкновенного *Agristodon halus halus*); оценивали аутополимеризацию фибрин-мономеров, XIIa-зависимый лизис эуглобулинов, концентрацию в плазме крови фибриногена

(кинетическим методом) и плазминогена (методом, основанным на оценке скорости лизиса сгустка из растворимого фибрина), активность антитромбина III; проводили скрининг нарушений в системе протеина С (по величине нормализованного отношения, которое определяли в бедной тромбоцитами плазме до и после внесения активатора протеина С).

Агрегационную активность тромбоцитов под действием индукторов агрегации — АДФ (конечная концентрация  $1 \times 10^{-5}$  М), адреналина (конечная концентрация 10 мкг/мл), тромбина (активность 1,0–1,5 NIH Ед/мл), растворимого фибрина (фибрин-мономеров, конечная концентрация 2,4 мкг/мл), коллагена (конечная концентрация 20 мг/мл), ристомидина (конечная концентрация 0,17 мкг/мл) — определяли на лазерном анализаторе микрочастиц «ЛАСКА-Био» (НПФ «Люмекс», Санкт-Петербург) и двухканальном импедансном анализаторе Chrono-log 590 (США).

Концентрацию эндотелина-1 измеряли радиоиммунным методом с помощью стандартных наборов компании Phoenix Pharmaceuticals Inc., (США). С помощью твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа на анализаторе Expert Plus (ASYSHitech, Австрия) при длине волны 450 нм определяли с использованием ИФА-наборов содержание в сыворотке крови  $\alpha$ -2-макроглобулина (Immundiagnostik, ФРГ; K6610), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (ИФА-БЕСТ, Новосибирск; А-8784), трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) (Bender MedSystems, Австрия; BMS249), фибронектина (CUSABIO, США; TC12030), тромбоспондина-1 (R&D Systems, США; DTSP10), тромбомодулина (растворимый рецептор CD141) (USCN Life Science, США; E90529Hu), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB) (R&D Systems; DBB00), sP-селектина (Bender MedSystems; BMS219), sVCAM-1 (Bender MedSystems; BMS232), sPECAM-1 (Bender MedSystems; BMS229), индуцибельной NO-синтазы (iNOS) (USCN Life Science; E90837Hu).

Выделение ДНК проводили с помощью фенол-хлороформной экстракции. Полиморфные варианты генов *NOS3* и *END1* определяли методом ПДРФ-анализа, гена *VEGF* — методом аллель-специфичной амплификации в режиме Real-time с использованием красителя SYBR Green I для индукции флуоресценции.

Переменные представлены в виде среднего арифметического, для оценки различий использовали *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05. Связь между различными признаками определяли с

помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Определены частоты генотипов изучаемых полиморфизмов. С использованием критерия  $\chi^2$  оценено их соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнение групп по частотам генотипов выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону.

## Результаты

У больных ВБ в сочетании с АГ содержание всех изученных молекул адгезии было максимальным, статистически значимо превышая показатели пациентов с изолированной формой ВБ, с АГ и группы контроля (табл. 1). Концентрация TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови больных АГ превышала нормативные цифры в 1,3 раза, в группе ВБ – уже в 1,6 раза, тогда как у больных с сочетанной патологией – в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ). При этом в группе ВБ в сочетании с АГ она достоверно (в 1,4 раза) отличалась от величины показателя в группе АГ. При изучении содержания в крови VEGF, который, согласно Н. Brunner et al. [13], ведет к перестройке сосудистой архитектоники, оказалось, что его нормативные значения также были многократно превышены во всех группах пациентов: у больных АГ – в 2,7 раза, ВБ – в 3,5 раза, у больных ВБ в сочетании АГ – в 4,0 раза (см. табл. 1). У больных ВБ в сочетании с АГ выявлен низкий уровень индуцибельной NO-синтазы – в 3,9 раза меньше контроля, что отражает асептический воспалительный процесс в эндотелии. У данных пациентов обнаружено достоверное повышение содержания вазопрессорного фактора эндотелина-1, свидетельствующее о выраженном нарушении сосудодвигательной функции эндотелия с преобладанием вазоконстрикции.

Статистически значимые ассоциации генотипов полиморфных вариантов генов, кодирующих эндотелин-1 (*EDN1*), VEGF (*VEGF*) и эндотелиальную NO-синтазу (*NOS3*), в популяции пациентов с АГ и ВБ представлены в табл. 2.

При изучении аллелей генов, ассоциированных с состоянием функции эндотелия у больных ВБ в сочетании с АГ, зарегистрировано увеличение частоты выявления полиморфного варианта Т/Т гена *NOS3* – 8,7 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения (в 1,6 раза,  $p < 0,01$ ), но и величину показателя в группе АГ (в 1,25 раза,  $p < 0,01$ ). Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298-м положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате которого нарушается ее ферментативная активность, приводя к уменьшению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Патологическое влияние полиморфного варианта Т/Т связано с падением активности фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции [10].

В результате изучения полиморфизма G5665T гена *EDN1* rs5370 оказалось, что у больных ВБ в сочетании с АГ аллели G/G, характерные для лиц с нормальным артериальным давлением, регистрировались в 55,1 % случаев – в 1,3 раза чаще, чем у лиц группы контроля ( $p < 0,01$ ), в то время как полиморфный вариант Т/Т обнаруживался в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения, так и величину показателя в группе АГ (соответственно в 2,1 и 1,4 раза,  $p < 0,01$ ).

VEGF является ангиогенным фактором, индуцирующимся гипоксией, модулирует сосудистый тонус и поддерживает целостность сосудов, подавляя апоптоз эндотелиальных клеток и ингибируя адгезию лейкоцитов и агрегацию

Таблица 1

Содержание молекул адгезии и маркеров сосудистой пролиферации у обследованных

Table 1

The content of small adhesions in patients with vibration disease with arterial hypertension

| Содержание, нг/мл   | Контроль ( $n = 37$ ) | АГ ( $n = 72$ )     | ВБ ( $n = 75$ )         | ВБ + АГ ( $n = 69$ )     |
|---------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| sP-селектин         | $32,6 \pm 4,1$        | $53,8 \pm 4,6^*$    | $61,7 \pm 4,5^*$        | $79,5 \pm 4,3^*$         |
| sPECAM-1            | $2,3 \pm 1,1$         | $5,9 \pm 1,3^*$     | $6,5 \pm 1,6^*$         | $7,8 \pm 1,4^{*,\#}$     |
| sVCAM-1             | $9,3 \pm 1,5$         | $13,8 \pm 1,8^*$    | $14,1 \pm 2,9^*$        | $20,4 \pm 2,3^{*,\#}$    |
| TGF- $\beta$ 1      | $29,8 \pm 4,7$        | $37,4 \pm 5,2^*$    | $46,9 \pm 6,4^*$        | $53,7 \pm 6,9^{*,\#}$    |
| VEGF                | $0,050 \pm 0,007$     | $0,132 \pm 0,011^*$ | $0,176 \pm 0,014^*$     | $0,198 \pm 0,013^{*,\#}$ |
| iNOS                | $0,321 \pm 0,09$      | $0,264 \pm 0,07$    | $0,128 \pm 0,08^{*,\#}$ | $0,082 \pm 0,09^{*,\#}$  |
| Эндотелин-1, мкг/мл | $5,3 \pm 0,1$         | $7,9 \pm 0,3$       | $7,9 \pm 0,2$           | $13,2 \pm 0,2^{*,\#}$    |

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей:  
\* – лиц группы контроля, # – пациентов группы АГ.

Таблица 2  
Распределение частот генотипов EDN1, VEGF и NOS3  
в популяции пациентов с АГ и ВБ

Table 2

Frequency distribution of EDN1, VEGF and NOS3  
genotypes in a population of patients with arterial  
hypertension and vibration disease

| Ген  | Распределение<br>генотипов, n (%) |           | $\chi^2$ | $p$  |
|------|-----------------------------------|-----------|----------|------|
| EDN1 | GG                                | 23 (38,3) | 24,5     | 0,01 |
|      | GT                                | 29 (48,3) |          |      |
|      | TT                                | 8 (13,4)  |          |      |
| VEGF | CC                                | 40 (66,7) | 25,5     | 0,01 |
|      | CG                                | 18 (30)   |          |      |
|      | GG                                | 2 (3,3)   |          |      |
| NOS3 | GT                                | 29 (48,3) | 24,4     | 0,01 |
|      | TT                                | 4 (6,7)   |          |      |

тромбоцитов. При изучении полиморфизма гена *VEGF* наименее благоприятный вариант был выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ: аллели G/G регистрировались в 7,2 % случаев — достоверно чаще, чем в группе контроля (в 2,7 раза,  $p < 0,01$ ) и в группе АГ (в 1,7 раза,  $p < 0,01$ ).

Множественный корреляционный анализ позволил установить у осмотренных больных прямые и обратные зависимости между маркерами эндотелиальной дисфункции (табл. 3). Помимо представленных в табл. 3, в группе больных ВБ выявлена обратная взаимосвязь между уровнем NOS3 и генотипом T/T *NOS3* ( $r = -0,520$ ,  $p < 0,01$ ), прямая корреляция между содержанием эндотелина-1 и генотипом T/T *EDN1* ( $r = 0,390$ ,  $p < 0,01$ ).

Увеличение содержания в плазме крови больных ВБ в сочетании с АГ молекул адгезии

(sVCAM-1, sICAM-1), а также ряда субстанций (гомоцистеина, окисленных липидов, оксида азота и др.) свидетельствует о более высоком сосудистом риске и неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе обследованных. У таких пациентов также выявлена повышенная экспрессия растворимого Р-селектина — адгезивной молекулы, способствующей взаимодействию активированных эндотелиальных клеток с лейкоцитами.

Согласно результатам исследования в плазме больных с сочетанной патологией показатели маркеров сосудистой пролиферации имели существенные отличия от контрольных цифр: содержание TGF- $\beta$ 1 превышало нормативные значения (в 1,8 раза) и величину показателя в группе АГ (в 1,4 раза),  $p < 0,01$ . Концентрация VEGF многократно превышала контрольные значения у обследованных всех групп, в наибольшей степени — у больных ВБ в сочетании с АГ (в 4 раза), что указывает на стимуляцию процессов сосудистого ремоделирования.

Результаты исследования маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза представлены в табл. 4, показателей сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза — в табл. 5.

У больных ВБ в сочетании с АГ выявлен повышенный уровень маркеров гемостазиологических нарушений, имеющих отношение к тромбогенезу и в первую очередь — тромбоспондина, который опосредует адгезию тромбоцитов к субэндотелию: его содержание превышало контрольные показатели в 2 раза. Односторонние изменения касались фибронектина, участвующего в адгезии тромбоцитов: в группе ВБ в сочетании с АГ значения показателя превышали контрольные цифры в 1,8 раза, что указывало на увеличение чувствительности клеток

Таблица 3  
Корреляционный анализ маркеров эндотелиальной дисфункции у больных АГ, ВБ в сочетании с АГ,  $r$

Table 3

Correlation analysis of markers of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension,  
vibration disease with arterial hypertension

| Показатель                | Частота встречаемости<br>T/T гена <i>NOS3</i> |         | Частота встречаемости<br>T/T гена <i>EDN1</i> |         | Генотип<br>T/T TGF- $\beta$ 1 | Генотип G/G VEGF |         |
|---------------------------|-----------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------|---------|-------------------------------|------------------|---------|
|                           | АГ                                            | ВБ + АГ | АГ                                            | ВБ + АГ | ВБ + АГ                       | АГ               | ВБ + АГ |
| Содержание NOS3           | -0,620*                                       | -0,820* | нд                                            | нд      | нд                            | нд               | нд      |
| Содержание эндотелина-1   | нд                                            | нд      | 0,570*                                        | 0,720*  | нд                            | нд               | нд      |
| Содержание VEGF           | нд                                            | нд      | нд                                            | нд      | нд                            | 0,590*           | 0,670*  |
| Содержание TGF- $\beta$ 1 | нд                                            | нд      | нд                                            | нд      | 0,650*                        | нд               | нд      |

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) величины коэффициентов Пирсона; нд — коэффициент статистически не значим; \* — критерий достоверности различий,  $p < 0,01$ .

Таблица 4

Состояние маркеров эндотелиально-клеточного гемостаза у обследованных

Table 4

State of markers of endothelial cell hemostasis in examined patients with arterial hypertension, vibration disease and combined forms of pathology

| Показатель                         | Контроль<br>(n = 37) | ВБ<br>(n = 75) | АГ<br>(n = 72) | ВБ + АГ<br>(n = 69) |
|------------------------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------------|
| Содержание тромбоспондина, нг/мл   | 38,5 ± 4,9           | 53,7 ± 5,9*    | 64,5 ± 6,4*    | 76,8 ± 7,2*,#       |
| Содержание фибронектина, мкг/мл    | 225,6 ± 18,4         | 339,7 ± 19,5   | 352,5 ± 16,3*  | 412,8 ± 18,5*       |
| Содержание PDGF-BB, пг/мл          | 196,9 ± 25,5         | 249,5 ± 29,4*  | 279,4 ± 32,7*  | 302 ± 36,8*,#       |
| Содержание α-2-макроглобулина, г/л | 1,63 ± 0,05          | 1,98 ± 0,06*   | 2,15 ± 0,04*   | 2,36 ± 0,03*,#      |
| Содержание тромбомодулина, нг/мл   | 0,96 ± 0,09          | 1,39 ± 0,07*   | 1,69 ± 0,08*   | 1,98 ± 0,07*,#      |
| Содержание фибринопептида А, нг/мл | 0,92 ± 0,05          | 1,16 ± 0,08    | 1,48 ± 0,09*   | 1,82 ± 0,08*,#      |
| Активность плазминогена, %         | 91,5 ± 2,2           | 86,4 ± 2,4     | 81,6 ± 2,3*    | 73,4 ± 2,2*,#       |

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей:  
\* – лиц группы контроля, # – пациентов группы АГ.

Таблица 5

Показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза у обследованных

Table 5

Indicators of vascular-platelet and plasma-coagulation hemostasis in the examined sample

| Показатель                                 | Контроль<br>(n = 37) | АГ<br>(n = 72) | ВБ<br>(n = 75) | АГ + ВБ<br>(n = 69) |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------|----------------|---------------------|
| Количество тромбоцитов, тыс./мкл           | 249,6 ± 13,6         | 241,1 ± 12,4   | 237,5 ± 15,9   | 231,7 ± 12,7        |
| Суммарная реакция высвобождения, %         | 100,2 ± 3,3          | 115,3 ± 2,4*   | 122,9 ± 3,4*   | 131,2 ± 4,1*,#      |
| Содержание фактора Виллебранда в плазме, % | 90,8 ± 3,5           | 123,1 ± 3,4*   | 137,6 ± 3,1*   | 153,3 ± 3,3*,#      |
| Спонтанная агрегация тромбоцитов, %        | 24,91 ± 1,1          | 31,26 ± 1,4*   | 32,5 ± 1,2*    | 39,0 ± 1,3*,#       |
| АПТВ, с                                    | 39,4 ± 2,5           | 38,1 ± 2,1     | 37,9 ± 2,9     | 37,5 ± 2,2          |
| Протромбиновый тест, %                     | 15,6 ± 0,3           | 16,3 ± 0,5     | 17,4 ± 0,6*    | 18,1 ± 0,4*         |
| Тромбиновый тест, с                        | 15,2 ± 0,7           | 17,8 ± 0,7     | 17,2 ± 0,8     | 17,3 ± 0,8          |
| Содержание фибриногена, г/л                | 3,1 ± 0,2            | 3,9 ± 0,3      | 4,1 ± 0,2*     | 4,0 ± 0,5*          |

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от величин соответствующих показателей:  
\* – лиц группы контроля, # – пациентов группы АГ.

гладких мышц, эпителиоцитов, фибробластов к факторам роста и могло вызвать ремоделирование стенки сосудов.

Высокий уровень PDGF-BB, вызывающего гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток артериол, в группе больных ВБ в сочетании с АГ также указывал на возможность изменения архитектоники сосудов у больных с сочетанными формами патологии, отличаясь от контрольных цифр в 1,5 раза.

О выраженном повреждении сосудистой стенки у больных ВБ в сочетании с АГ свидетельствовало возрастание содержания α<sub>2</sub>-макроглобулина (в 1,4 раза больше нормативных значений), что указывает на активацию тромбоцитов и секрецию ими протеаз, повреждающих

эндотелий, вызывая местные воспалительные реакции и внеклеточный фиброз и приводя к снижению эластических свойств сосудов, а следовательно, и к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее высокий уровень тромбомодулина, отличающийся от контрольных значений в 2,1 раза, выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ, что также свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия.

У больных ВБ в сочетании с АГ обнаружено увеличение агрегационной функции тромбоцитов практически на всех используемых в стандартных разведениях физиологических индукторах агрегации (АДФ, адреналин, коллаген, тромбин) по сравнению с контролем, что, веро-

ятно, связано с преимущественным усилением мембранной активации тромбоцитов и усилением внутриклеточного синтеза эндогенных проагрегантов. Кроме того, выявлено увеличение генерации и активности фактора Виллебранда в плазме крови, ассоциированное с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Это указывает на активацию внутриклеточных и внутрисосудистых механизмов свертывания, изменения внутрисосудистого свертывания по внешним механизмам и повышение фибриногемии, что подтверждает фибриногемию и умеренную гиперкоагуляцию.

У больных ВБ с изолированным и сочетанными вариантами определены различные механизмы активации тромбоцитов и свертывания крови. Так, при АГ преобладают пре- и эндотелиальные механизмы свертывания с активацией контактной агрегации, при ВБ – мембранные, а при ВБ с АГ – внутриклеточные и внутрисосудистые механизмы свертывания.

В группе пациентов с сочетанными формами патологии наблюдалось увеличение протромбинового времени, характеризующего внутрисосудистое свертывание по внешним механизмам, и содержания фибриногена, что подтверждало фибриногемию и умеренную гиперкоагуляцию. Лишь в группе больных ВБ в сочетании с АГ выявлено угнетение системы фибринолиза (повышение в крови уровня фибринопептида А как маркера риска развития тромбозов; достоверное удлинение XIIa-зависимого фибринолиза), сопровождающееся повышением содержания в плазме продуктов распада фибрина (фибрин-мономеров) и фибриногена (D-димеры) на фоне снижения активности антикоагулянтных факторов (антитромбина III и протеина С). В условиях сочетания ВБ с АГ выявлены преимущественная активация тромбоцитов на мембранных индукторах свертывания (АДФ и адреналин), повышение спонтанной агрегации, усиление суммарной реакции высвобождения и активности фактора Виллебранда.

Данные изменения на фоне усиленной пристеночной и внутрисосудистой активации свертывания в условиях выраженного эндотелиоза способствуют усилению тромбинемии. Это подтверждается микротромботическими и реологическими сдвигами у больных ВБ в сочетании с АГ, что способствует развитию ремоделирования сосудистой стенки.

Повышенный риск реологических расстройств у больных ВБ в сочетании с АГ может быть связан с наличием полиморфного варианта rs1800469 гена *TGF-β1*, который способствует увеличению количества *TGF-β1*: полиморфный вариант Т/Т выявлялся в 14,5 % случаев,

что превышало значения контроля в 1,34 раза ( $p < 0,01$ ).

Проведение корреляционного анализа между маркерами системного гемостаза и полиморфными вариантами генов у больных ВБ в сочетании с АГ обнаружило взаимосвязь гомозигот 4G/4G и генотипа 5G/4G гена плазминогена с активностью плазминогена ( $r = -0,760$  и  $r = -0,62041$  соответственно,  $p < 0,01$ ) и содержанием фибронектина ( $r = 0,650$  и  $r = 0,59041$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Установлена зависимость между уровнем тромбоспондина и *TGF-β1* ( $r = 0,490$ ,  $p < 0,01$ ).

## Выводы

1. Эндотелиальная дисфункция при ВБ в сочетании с АГ характеризуется экспрессией сигнальных молекул sPECAM-1, sVCAM-1 и sP-селектина, снижением содержания индуцибельной NO-синтазы, нарастанием уровня эндотелина-1 в сочетании с усиленной выработкой VEGF и *TGF-β1*.

2. Эндотелиальные маркеры при сочетанных вариантах ВБ и АГ ассоциированы с увеличением частоты неблагоприятных полиморфных вариантов генов в виде нарастания частоты аллелей Т/Т гена *NOS3*, вариантов аллелей Т/Т гена эндотелина-1 и аллелей G/G гена *TGF-β1*.

3. Системный гемостаз у больных вибрационной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией характеризуется нарастанием уровня тромбоспондина и тромбомодулина, PDGF-BB в условиях снижения активности плазминогена, нарастанием концентрации  $\alpha_2$ -макроглобулина и продуктов распада фибрина в виде фибринопептида А (FPA) и фибронектина.

4. У больных ВБ в сочетании с АГ определены ранние эндотелиально-гемостазиологические маркеры сосудистых нарушений: уровень индуцибельной NO-синтазы, VEGF, *TGF-β1*, sPECAM-1, PDGF-BB, активность плазминогена, содержание тромбоспондина и фибринопептида А, полиморфизм генов, кодирующих плазминоген, *NOS3*, эндотелин-1 и *TGF-β1*.

Полученные данные позволяют оптимизировать диагностику сосудистых нарушений, разработать критерии эффективности лечения больных ВБ в сочетании с АГ.

## Литература

1. Бабанов С.А., Татаровская Н.А. Вибрационная болезнь: современное понимание и дифференциальный диагноз. *Рус. мед. журн.*, 2013; 35: 1777.
2. Захаренков В.В. Сопутствующие хронические заболевания у больных с профессиональной патологией. *Вестн. РАЕН, Зап.-Сиб. отд-ние*, 2011; 13: 54–57.

3. Захаренков В.В. Хронические заболевания у больных с профессиональной патологией. Современные проблемы медицины труда, гигиены и экологии человека : материалы XLVI науч.-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии». Кемерово: Примула, 2011. С. 67–70.
4. Рукавишников В.С. Вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации у горнорабочих в условиях Сибири и Севера. НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2008. С. 208.
5. Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Ненашева Р.А., Коляскина М.М., Лазарашвили Н.А. Полиморфизм гена АПФ как критерий риска развития артериальной гипертензии при воздействии шума и вибрации. Профессия и здоровье: материалы XII Всерос. конгр. V Всерос. съезда врачей-профпатологов. М., 2013. С. 285.
6. Hypertensives in Russia are interested in a healthier lifestyle: results of the RELIF multicenter study. R.G. Oganov [et al.]. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2011; 18 (2): 224–232.
7. Герасименко О.Н., Чачибая З.К. Особенности системного гемостаза при артериальной гипертензии в сочетании с вибрационной болезнью в зависимости от типа вибрации. *Медицина труда и промышленная экология*, 2014; 3: 7.
8. Каримова Л.К., Гизатуллина Д.Ф., Бакирова А.Э. Профилактика профессиональных и производственных обусловленных заболеваний у слесарей-ремонтников современных нефтехимических производств. *Здоровье населения и среда обитания*, 2010; 3: 36.
9. Шпагина Л.Н., Захаренков В.В., Филимонов С.Н. Вибрационная болезнь у работников угольных предприятий Кузбасса. Особенности клиники и характер течения. *Фундаментальные исследования*, 2012; 10: 153–156.
10. Deanfield J. Endothelial function and dysfunction. *J. Hypertension*, 2011; 23: 7–17.
11. Drexler H., Mol J. Endothelial dysfunction in human disease. *Cell. Cardiol.*, 2009; 31: 51–60.
12. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
13. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., Donald A., Ferrannini E., Halcox J., Kiowski W., Lüscher T.F., Mancia G., Natali A., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Spieker L.E., Taddei S., Webb D.J.; Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2005; 23 (2): 233–246.

#### Сведения об авторах:

**Оксана Николаевна Герасименко**, д-р мед. наук, проф, зав кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID ID 0000-0003-2605-7163, e-mail: gvv3@nso.ru

**Любовь Анатольевна Шпагина**, д-р мед. наук, проф, зав кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID ID 0000-0003-0871-7551, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**Алена Михайловна Горбунова**, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID ID 0000-0002-1593-3984, e-mail: gvv3@nso.ru

**Илья Семенович Шпагин**, д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID ID 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**Янина Сергеевна Сергеева**, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID ID 0000-0001-7847-0879, e-mail: gvv3@nso.ru

#### Information about the authors:

**Oksana N. Gerasimenko**, doctor of medical sciences, prof., head of the department of faculty therapy named after prof. G.D. Zalesky, ORCID ID 0000-0003-2605-7163, e-mail: gvv3@nso.ru

**Lyubov A. Shpagina**, doctor of medical sciences, prof., head of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, ORCID ID 0000-0003-0871-7551, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**Alena M. Gorbunova**, post-graduate student of the department of faculty therapy named after A.I. prof. G.D. Zalesky, ORCID ID 0000-0002-1593-3984, e-mail: gvv3@nso.ru

**Ilya S. Shpagin**, doctor of medical sciences, associate professor of the department of hospital therapy and medical rehabilitation, ORCID ID 0000-0002-3109-9811, e-mail: mkb-2@yandex.ru

**Yanina S. Sergeeva**, post-graduate student of the department of faculty therapy named after a.i. prof. G.D. Zalesky, ORCID ID 0000-0001-7847-0879, e-mail: sergeyevayanina@gmail.com

Статья поступила 29.11.2021

После доработки 10.02.2022

Принята к печати 01.03.2022

Received

Revision received

Accepted

29.11.2021

10.02.2022

01.03.2022

