

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ С ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА

Огуркова О. Н. ¹,
Сулова Т. Е. ¹,
Лугачёва Ю. Г. ¹,
Драгунова М. А. ¹,
Ситкова Е. С. ¹,
Баталов Р. Е. ¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ)

**ANALYSIS OF THE INTERACTION OF INFLAMMATION MARKERS
AND THROMBOCYTE ACTIVATION WITH POLYMORPHIC
VARIANTS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM GENES AND
THROMBOCYTE RECEPTORS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR
ATRIAL FIBRILLATION**

Ogurkova O. N. ^a,
Suslova T. E. ^a,
Lugacheva Y. G. ^a,
Dragunova M. A. ^a,
Sitkova E. S. ^a,
Batalov R. E. ^a

^a Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC

Резюме

Введение

При нарушении ритма сердца значимый вклад в патогенез тромбоэмболических осложнений оказывают факторы, связанные с активацией системы свертывания крови и агрегацией тромбоцитов, пристальное внимание исследователей направлено на совместное исследование врожденных факторов риска развития тромбозов и биомаркеров, которые могут ассоциироваться с патогенезом тромбообразования при фибрилляции предсердий.

Цель: провести изучение взаимосвязи маркеров воспаления и активации тромбоцитов с полиморфными вариантами генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза, получающих антикоагулянтную терапию и имеющих в анамнезе тромботические осложнения и пациентов с фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений.

Материалы и методы: в исследование было включено 60 пациентов, с диагнозом фибрилляция предсердий, у 21 пациента произошло развитие тромботических осложнений. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на включение в исследование. Исследование панели биомаркеров, полиморфных вариантов генов и агрегации тромбоцитов было проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ

Результаты: сравнительный анализ полиморфных вариантов генов ингибитора активатора плазминогена 1 типа *PAI-1*, тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2*, синтазы оксида азота *NOS3*, бета-2 адренергического рецептора *ADRB2* у пациентов с наличием или отсутствием тромботических осложнений не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах. В группе пациентов с тромботическими осложнениями по сравнению с пациентами без тромбозов обнаружено снижение уровней α -кислого гликопротеина, фетуина А, L-селектина, тромбомодулина и увеличение уровней CD40L и тромбоцитарного фактора 4, статистически значимая разница отмечена в подгруппах с генотипом высокого риска возникновения тромбозов. Генотип высокого риска возникновения тромбозов и ТЭО генов *PAI-1* и *ITGA2* в группе с возникшими тромботическими осложнениями связан с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов и увеличенным содержанием тромбоцитарного фактора 4.

Заключение: анализ взаимосвязи маркеров воспаления и активации тромбоцитов с полиморфными вариантами генов системы гемостаза и тромбоцитарных рецепторов показал наличие связи генотипа повышенного риска с увеличением содержания CD40L, тромбоцитарного фактора 4 и агрегационной активности у пациентов в группе с возникшими тромботическими осложнениями.

Ключевые слова: полиморфизм генов, система гемостаза, фибрилляция предсердий, биомаркеры, тромботические осложнения, воспаление.

Abstract

In case of cardiac rhythm disturbance, factors related to the activation of the blood coagulation system and platelet aggregation have a significant contribution to the pathogenesis of thromboembolic complications, the researchers are closely focused on a joint study of congenital risk factors for the development of thrombosis and biomarkers that may be associated with the pathogenesis of thrombosis in atrial fibrillation.

Objective: to study the relationship of markers of inflammation and platelet activation with polymorphic variants of genes of the hemostasis system and platelet receptors in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy and having a history of thrombotic complications and patients with atrial fibrillation without thrombotic complications.

Materials and methods: the study included 60 patients diagnosed with atrial fibrillation, 21 patients developed thrombotic complications. All patients gave their written informed consent for inclusion in the study. The study of a panel of biomarkers, polymorphic variants of genes and platelet aggregation was conducted using the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of the Tomsk National Research Medical Center.

Results: comparative analysis of polymorphic variants of plasminogen activator inhibitor *PAI-1*, platelet collagen receptor *ITGA2*, nitric oxide synthase *NOS3*, and beta-2 adrenergic receptor *ADRB2* genes in patients with or without thrombotic complications did not reveal statistically significant differences in the studied groups. In the group of patients with thrombotic complications, compared with patients without thrombosis, there was a decrease in the levels of α -acid glycoprotein, fetuin A, L-selectin, thrombomodulin and an increase in CD40L and platelet factor 4 levels, a statistically significant difference was noted in subgroups with a high-risk genotype of thrombosis. The genotype of a high risk of thrombosis and the feasibility study of the *PAI-1* and *ITGA2* genes in the group with thrombotic complications is associated with increased platelet aggregation activity and increased platelet factor 4 content.

Conclusion: analysis of the relationship between markers of inflammation and platelet activation with polymorphic variants of hemostasis system genes and platelet receptors showed a link between the high-risk genotype and an increase in CD40L, platelet factor 4, and aggregation activity in patients in the group with thrombotic complications.

Keywords: gene polymorphism, hemostasis system, atrial fibrillation, biomarkers, thrombotic complications, inflammation .

1 Введение

Аритмии сердца являются повсеместным проявлением кардиологических патологий и сохраняют свою значимость как одна из ключевых причин церебрального инсульта, кардиомиопатии и внезапной сердечной смерти во всем мире. Несмотря на использование антикоагулянтов в терапии фибрилляции предсердий, число осложнений остается довольно существенным, что стимулирует поиск новых путей профилактики и лечения. При возникновении нарушения сердечного ритма, развитие тромботических (ТО) и тромбоэмболических осложнений (ТЭО) тесно связано с изменениями внутрисердечной гемодинамики, ремоделированием камер сердца, а также большое значение имеет активация коагуляционного каскада и повышение функциональной активности тромбоцитов [9, 17].

Фибрилляции предсердий (ФП) сопровождаются обширным спектром структурных и электрофизиологических изменений, в возникновении и прогрессировании которых ключевую роль играют воспаление и активизация процессов свертывания крови и агрегации тромбоцитов. Участки гипертрофии, апоптоза, некроза и фиброза в миокарде левого предсердия замедляют передачу электрического импульса, что приводит к изменениям в структуре предсердий и электрическому ремоделированию. В последнее время идет интенсивное изучение взаимосвязи между тромбозом и воспалением, поскольку воспаление всегда сопровождается усилением активности системы свертывания крови, а образование тромбов провоцирует активацию воспалительных процессов [10, 23]. Система гемостаза объединяет в себе три ключевых компонента: механизмы свертывания, противосвертывающие факторы и систему фибринолиза. Система плазмينا играет критически важную роль в удалении мелких тромбов из периферических сосудов, а ингибиторы фибринолиза являются неотъемлемыми регуляторами фибринолитической системы. В физиологических условиях активаторная и ингибиторная функции фибринолитической системы находятся в состоянии динамического равновесия. Изменение этого равновесия под влиянием внутренних или внешних факторов может увеличить риск как кровотечений, так и тромбообразования [7, 32].

Тромбоциты являются фундаментальными компонентами гемостатической системы и их дисфункция и чрезмерная агрегация играют ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, оказывая существенное влияние на ангиогенез, на воспалительные и репаративные процессы. Триггеры активации тромбоцитов весьма разнообразны и зависят от плазменного состава крови, а также от модификаций функционального статуса и мембранной архитектуры тромбоцитов [20, 22, 34]. Современные исследования, направленные на изучение функций тромбоцитарных рецепторов в тромбообразовании, воспалении, атеросклерозе и ангиогенезе, акцентируют все больше внимания на генетические особенности тромбоцитарных белков. В частности, изучаются генетические

45 полиморфизмы как потенциальные причины повышенной
46 предрасположенности к артериальным тромбозам. Однако, влияние
47 различных генетических полиморфизмов рецепторов варьируется, что
48 приводит к неоднородным результатам. Более того, существующие научные
49 данные по этой теме зачастую демонстрируют противоречия.
50 Несмотря на это, удалось установить определенные корреляции между
51 конкретными формами полиморфизма генов тромбоцитарных рецепторов и
52 развитием тромбозов [16, 18]. Как известно, ключевым рецептором для
53 адгезии тромбоцитов к коллагену является комплекс GPIa/IIa. Ген *ITGA2*
54 кодирует альфа-2 субъединицу интегрина (GPIa), которая экспрессируется на
55 различных клетках, включая мегакариоциты, фибробласты и тромбоциты.
56 Были выявлены полиморфные варианты этого комплекса и особый интерес
57 представляет нуклеотидная замена С на Т в позиции 807 гена *ITGA2*. Эта
58 замена, не приводящая к изменению аминокислотной последовательности,
59 ассоциирована с увеличением плотности рецептора на тромбоцитах и
60 усилением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов, а также с
61 развитием "резистентности к аспирину" [7, 8]. При фибрилляции предсердий
62 нередко присутствует гиперактивация симпатoadренальной системы и
63 высокие концентрации катехоламинов напрямую стимулируют адгезию и
64 агрегацию клеток через адренергические рецепторы. Бета-2 адренергический
65 рецептор (*ADRB2*) является важным компонентом клеточной сигнализации,
66 принадлежащим к классу G-белок-связанных рецепторов, наличие мутаций в
67 гене *ADRB2* может изменять чувствительность рецепторов и нарушать
68 передачу сигнала внутрь клетки. Бета-адреноблокаторы (β -АБ), используемые
69 в терапии пациентов с ФП, конкурируют с катехоламинами за связывание с
70 адренорецепторами, тем самым подавляя активацию и агрегацию
71 тромбоцитов и снижая повреждающее действие катехоламинов на эндотелий,
72 что способствует восстановлению его нормальной функции и увеличению
73 выработки оксида азота [18, 19].

74 Исследования последних лет позволяют нам уверенно назвать оксид
75 азота (NO) - одним из ключевых регуляторов функциональной активности
76 тромбоцитов. NO, будучи универсальным аутокринным и паракринным
77 медиатором, оказывает влияние на метаболические процессы как внутри
78 клеток, так и в окружающих тканях. Он ингибирует действие
79 вазоконстрикторов выделяемых тромбоцитами и подавляет экспрессию
80 адгезивных молекул и хемокинов на поверхности эндотелия [11, 21, 24].
81 Синтез эндотелиальной синтазы (eNOS) осуществляется под контролем гена
82 *NOS3*. Вариация в регуляторной зоне гена *NOS3*, а именно полиморфизм T(-
83 786)C, при котором происходит замена T на C, ведет к существенному
84 снижению экспрессии гена и вероятность развития сердечно-сосудистых
85 патологий значительно возрастает [11, 23]. В целом, понимание того, как
86 генетические вариации влияют на развитие, поддержание ФП и возникновение
87 тромботических осложнений, является важной задачей, которая ведет к
88 персонализированному подходу в профилактике и лечении.

89 Несмотря на успехи в оценке риска ТЭО, индивидуальные особенности
 90 системы гемостаза в настоящее время не учитываются в полной мере [7, 16].
 91 Исследования последних лет нацелены на разработку новых лабораторных
 92 методов оценки этого риска, но на сегодняшний день ни один из имеющихся
 93 биомаркеров или методов исследования не является достаточно
 94 чувствительным и специфичным для прогнозирования тромбоемболических и
 95 тромботических осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией
 96 предсердий, принимающих антикоагулянты [1, 24]. Поэтому, основным
 97 направлением нашего исследования стало изучение как наследственных
 98 факторов, предрасполагающих к тромбозам и ТЭО, так и различных
 99 биомаркеров, которые могут быть связаны с патогенезом воспаления,
 100 тромбообразования, клиническими исходами и эффективностью терапии.

101 *Цель исследования:* провести изучение взаимосвязи маркеров
 102 воспаления и активации тромбоцитов с генетическими вариациями в системах
 103 гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных с фибрилляцией
 104 предсердий неклапанного генеза, получающих антикоагулянтную терапию и
 105 имеющих в анамнезе тромботические осложнения и пациентов с
 106 фибрилляцией предсердий без тромботических осложнений.

107 **2 Материал и методы**

108 Проводимое клиническое исследование является одноцентровым
 109 проспективным нерандомизированным наблюдательным и реализовано на
 110 базе научно-исследовательского института кардиологии г. Томска. В наше
 111 исследование вошли 60 пациентов, старше 18 лет с диагнозом фибрилляция
 112 предсердий неклапанного генеза, верифицированном на основании
 113 клинических рекомендаций ESC 2020 по диагностике и лечению фибрилляции
 114 предсердий [31]. Диагноз артериальной гипертензии был верифицирован в
 115 соответствии с Российскими (2010) и Европейскими рекомендациями (2013).
 116 Развитие тромботических осложнений (ТО) на фоне адекватной
 117 антикоагулянтной терапии произошло у 21 пациента (35%). При наличии
 118 показаний и при отсутствии противопоказаний - проводилось
 119 эндокардиальное ЭФИ и РЧА с использованием нефлюороскопической
 120 навигационной системы CARTO 3 EP (BiosenseWebster, США). Критерии не
 121 включения субъектов были следующие: противопоказания к приему
 122 антикоагулянтов, хроническая сердечная недостаточность с выраженным
 123 снижением фракции выброса левого желудочка менее 40% и значительной
 124 дилатацией полостей сердца, клапанная патология сердца, беременные или
 125 женщины детородного возраста, планирующие беременность на время
 126 проведения исследования, недееспособные пациенты по психо-
 127 неврологическим состояниям. Все пациенты дали свое письменное
 128 информированное согласие на включение в исследование.

129 Исследование содержания в сыворотке крови α 2-макроглобулина (α 2-
 130 МГ) (мг/мл), высокочувствительного С-реактивного белка (hСРБ) (мг/л),
 131 фетуина А (мкг/мл), α -1-кислого гликопротеина (α -1-КГП) (мг/мл), L-
 132 селектина (мкг/мл), сывороточного амилоида Р (мкг/мл), адипсина (мкг/мл),

133 тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4) (мкг/мл) проводили на FLEXMAP 3D, с
 134 использованием диагностических тест-систем Acute Phase Panel 3 и
 135 программного обеспечения MILLIPLEX Analyst 5.1 software (Merck KGaA,
 136 Milliplex; Darmshdadt) в соответствии с инструкцией поставщика.
 137 Исследование маркеров CD40 (пг/мл), растворимого лиганда CD40 (sCD40L)
 138 (нг/мл) и растворимого тромбомодулина (sTM) (нг/мл) проводилось методом
 139 иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов фирмы
 140 BiomedicaGmbH, Austria. Материалом для исследования полиморфных
 141 вариантов генов послужили образцы ДНК, выделенной из цельной крови, а
 142 также истории болезни пациентов с ФП. Был проведен анализ полиморфных
 143 вариантов генов: *PAI-1* (-675 5G>4G) (rs1799889) - ингибитор активатора
 144 плазминогена 1 типа; *ITGA2* (807 C>T) (rs1126643) - интегрин
 145 (тромбоцитарный рецептор к коллагену); *NOS3* (-786 T>C) (rs2070744) –
 146 эндотелиальная синтаза оксида азота; *ADRB2* (C79G) (Glu27Gln) (rs1042714) -
 147 бета-2 адренергический рецептор. Молекулярно-генетические исследования
 148 проводили с применением методов полимеразной цепной реакции в режиме
 149 реального времени на амплификаторе DT-96 (ООО «ДНК-Технология»,
 150 Россия). Генотипирование осуществляли с использованием готовых наборов
 151 реагентов этой же фирмы. Функциональную активность тромбоцитов изучали
 152 с помощью метода Борна Г. в модификации Габбасова З.А. [5] на
 153 двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов АЛАТ-2, “НПФ
 154 Биола” с компьютерной обработкой по программе AGGR. Были использованы
 155 рабочие растворы индукторов агрегации (АДФ, коллаген, адреналин) из
 156 диагностических наборов фирмы «Технология-стандарт», Россия. Оценивали
 157 степень агрегации по кривой светопропускания - максимальное приращение
 158 светопропускания после добавления индуктора агрегации (СП), выражается в
 159 %. Все результаты были получены с использованием оборудования Центра
 160 коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.
 161 Исследование проведено в рамках темы ФНИ № 122020300043-1.

162 Статистическую обработку полученных результатов проводили с
 163 помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).
 164 Количественные данные представлены в виде Me - медианы и процентилей
 165 (Q1;Q3), качественные признаки - в виде n, % (число больных с данным
 166 признаком, доля от их количества в группе). Статистическую значимость
 167 различий между двумя независимыми количественными переменными
 168 оценивали, используя U-критерий Манна - Уитни (Mann – Whitney).
 169 Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для проведения
 170 корреляционного анализа был использован коэффициент ранговой
 171 корреляции Спирмена (Spearman R). Статистическая обработка результатов
 172 исследования полиморфных вариантов генов проводилась с помощью
 173 программ SPSS v.20.0. Значимость различий качественных данных оценивали
 174 с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного теста Фишера. Определены
 175 показатели отношения шансов (OR) и их 95 % доверительного интервала (95
 176 % CI). При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

177 **3 Результаты**

178 Исследуемая выборка пациентов была разделена на две группы на
 179 основании критерия: наличие или отсутствие тромботических осложнений
 180 при фибрилляции предсердий. В первую группу вошли пациенты с
 181 фибрилляцией предсердий, не имевшие тромботических осложнений. Вторая
 182 группа была сформирована из пациентов с фибрилляцией предсердий, у
 183 которых уже развились тромботические осложнения. При этом, по ключевым
 184 демографическим и клиническим характеристикам, таким как возраст, пол,
 185 функциональный класс хронической сердечной недостаточности, наличие
 186 ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, группы были
 187 сопоставимы. Среди всех включенных в исследование пациентов
 188 тромботические осложнения были следующие: тромбоз ушка левого
 189 предсердия отмечен у 10 пациентов, спонтанное эхоконтрастирование II и
 190 более степени у 5 больных, кардиоэмболический инсульт - у 3 пациентов,
 191 тромбоз периферических артерий - 1, тромбоз на электродах ЭКС - 2.
 192 Пациенты исследуемых групп также были сопоставимы по частоте
 193 применения основных групп лекарственных препаратов. Принимаемая
 194 терапия, на момент включения в исследование, соответствовала современным
 195 рекомендациям и включала в себя стандартную общепринятую
 196 антиаритмическую и антикоагулянтную терапию, а также терапию основного
 197 сердечно-сосудистого заболевания (бета-адреноблокаторы, статины,
 198 ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики). Основные
 199 клинико-anamnestические параметры пациентов исследуемых групп
 200 изложены в таблице 1.

201 У всех пациентов с фибрилляцией предсердий нами был проведен
 202 анализ генотипов следующих генов: ингибитора активатора плазминогена 1
 203 типа rs1799889 *PAI-1* (-675 5G>4G), тромбоцитарного рецептора к коллагену
 204 rs1126643 *ITGA2* (807C>T), синтазы оксида азота rs2070744 *NOS3* (T-
 205 786C), бета-2 адренергического рецептора rs1042714 *ADRB2* (C79G).
 206 Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов
 207 исследуемых генов представлены в таблице 2. При оценке распределения
 208 частот генотипов в группах пациентов с ФП были выявлены следующие
 209 данные: частота генотипов 5G4G/4G4G гена ингибитора активатора
 210 плазминогена 1 типа *PAI-1* была сопоставима в обеих группах пациентов и не
 211 является статистически значимой (72,5% и 70,4% соответственно, p=0,850, OR
 212 = 1,044; 95% CI: 0,668-1,631). Частота генотипов СТ/ТТ гена тромбоцитарного
 213 рецептора к коллагену rs1126643 *ITGA2* между двумя группами не является
 214 статистически значимой (67,5% и 55,6% соответственно, p=0,321, OR = 1,236;
 215 95% CI: 0,797-1,917). Частота генотипов ТС/СС гена синтазы оксида азота
 216 rs2070744 *NOS3* в рассматриваемых группах составляла (67,5% и 74,1%
 217 соответственно, p=0,564, OR = 0,822; 95% CI: 0,415-1,629) и не была
 218 статистически значимой. Частота генотипов СG/GG гена бета-2
 219 адренергического рецептора *ADRB2* между двумя группами также не были
 220 статистически значимы (60,0% и 67,7% соответственно, p=0,590, OR = 0,885;

221 95% CI: 0,571-1,371). В таблице 3 представлено распределение полиморфных
 222 вариантов исследуемых генов у пациентов с фибрилляцией предсердий
 223 неклапанного генеза в зависимости от пола. Частоты генотипов 5G4G/4G4G
 224 гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа *PAI-1*, генотипов СТ/ТТ гена
 225 тромбоцитарного рецептора к коллагену rs1126643 *ITGA2*, генотипов ТС/СС
 226 гена синтазы оксида азота rs2070744 *NOS3*, генотипов СG/GG гена бета-2
 227 адренергического рецептора *ADRB2* были сопоставимы у мужчин и женщин и
 228 не являются статистически значимыми. Таким образом, в ходе исследования не
 229 было обнаружено статистически значимых различий в частотах исследованных
 230 генов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза,
 231 разделенных по наличию или отсутствию тромботических осложнений. Также
 232 не выявлено взаимосвязи между носительством генотипов и полом пациентов.

233 Далее вся группа пациентов была разделена в зависимости от генотипа
 234 полиморфных вариантов исследуемых генов: группа 1
 235 (патологический/высокий риск) и группа 2 (нормальный/низкий риск).
 236 Результаты сравнительного исследования содержания биомаркеров и
 237 агрегационной активности тромбоцитов представлены в таблицах 4-7.
 238 Изучение содержания биомаркеров при анализе полиморфных вариантов гена
 239 ингибитора активатора плазминогена 1 типа rs1799889 *PAI-1* (-675 5G>4G)
 240 показало снижение уровней α - кислого гликопротеина, фетуина А и L-
 241 селектина у пациентов с ТО по сравнению с пациентами без тромбозов.
 242 Полученные нами результаты агрегационной активности тромбоцитов
 243 продемонстрировали связь генотипа 5G4G/4G4G с увеличением АДФ-
 244 индуцированной агрегации в группе пациентов с тромбозами. Данные
 245 изложены в таблице 4.

246 В группе пациентов с полиморфным вариантом ТТ/СТ гена
 247 тромбоцитарного рецептора к коллагену rs1126643 *ITGA2* наблюдались
 248 статистически значимые различия в содержании биомаркеров в зависимости
 249 от наличия тромбозов. У пациентов с возникшими ТО было отмечено
 250 снижение уровня фетуина А и повышение уровней CD40L и тромбоцитарного
 251 фактора 4 по сравнению с пациентами без тромбозов. В группе пациентов с
 252 тромботическими осложнениями, имеющих генотип ТТ/ СТ,
 253 ассоциированный с повышенным риском тромбозов, выявлено увеличение
 254 концентрации тромбоцитарного фактора 4. Результаты исследования
 255 представлены в таблице 5.

256 Изучение биомаркеров у пациентов с ФП при оценке полиморфных
 257 вариантов гена синтазы оксида азота rs2070744 *NOS3* (Т-786С)
 258 продемонстрировало снижение содержания фетуина А и L-селектина у
 259 пациентов с тромбозами по сравнению с пациентами без тромботических
 260 осложнений в обеих подгруппах с полиморфными вариантами гена. Данные
 261 представлены в таблице 6. Исследование полиморфных вариантов гена бета-2
 262 адренергического рецептора rs1042714 *ADRB2* (С79G) у пациентов с ФП
 263 позволило выявить, что у пациентов с тромбозами, имеющих генотип СG/GG,
 264 наблюдалось статистически значимое снижение уровней таких биомаркеров,

265 как фетуин А, L-селектин и тромбомодулин, по сравнению с пациентами без
266 тромбозов с аналогичным генотипом CG/GG. Полученные данные приведены
267 в таблице 7.

268 **4 Обсуждение**

269 Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что биомаркеры
270 воспаления и процессов тромбообразования связаны с генетическими
271 полиморфизмами, предрасполагающими к тромбозам и тромбоэмболиям.
272 Известно, что PAI-1 является ингибитором активатора плазминогена, его
273 повышенная экспрессия приводит к снижению фибринолитической
274 активности и, как следствие, к увеличению риска тромбообразования. В
275 исследованиях Kucukarabaci B. с соавторами [32] было показано, что у
276 гомозигот по аллелю 4G (генотип 4G/4G) повышенный уровень PAI-1 в плазме
277 крови ассоциирован с повышенным риском тромбообразования. Анализируя
278 исследованную биомаркерную панель мы обнаружили, что у пациентов с
279 тромбозами снижен уровень фетуина А и L-селектина по сравнению с
280 пациентами без ТО, также было обнаружено, что у пациентов с тромбозами и
281 генетической предрасположенностью к нарушениям гемостаза,
282 ассоциированной с полиморфизмом 5G4G/4G4G гена PAI-1, наблюдается
283 уменьшение содержания α -1-КГП в сыворотке крови и регистрируется
284 повышение АДФ-индуцированной агрегации. Фетуин А классифицируется
285 как противовоспалительный медиатор, вовлеченный в дезактивацию
286 макрофагов, антифиброзную активность и ингибирование апоптоза
287 гладкомышечных клеток сосудов. При этом, фетуин А оказывает и
288 проатерогенный эффект за счет повышения резистентности к инсулину,
289 ингибирует выработку провоспалительных цитокинов TNF- α и TGF- β , в
290 сосудистой системе является ингибитором образования гидроксипатитов.
291 Снижение концентрации фетуина А в крови связывают с повышенным риском
292 кальцификации сосудов [12]. Фетуин А может рассматриваться как связующее
293 звено между хроническим воспалением и сердечно-сосудистыми
294 заболеваниями. Несмотря на проводимые исследования, роль фетуина А
295 остается до конца неясной, поскольку результаты разных работ расходятся. В
296 то время как одни исследования не выявляют значимой связи, другие
297 показывают, что у пациентов с метаболическим синдромом повышенный
298 уровень фетуина А коррелирует с повышенным уровнем СРБ и увеличенным
299 риском сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и
300 ишемический инсульт [35]. Кроме того, существуют данные, указывающие на
301 то, что пониженные концентрации фетуина А могут оказывать прямое
302 неблагоприятное воздействие на миокардиальную функцию, потенцируя
303 воспалительные реакции и гиперактивность продукции кардиотоксичных
304 цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли [25]. Анализ когорты
305 пациентов с ишемической болезнью сердца показал значимую связь между
306 сниженным уровнем фетуина А и наличием кальциноза митрального и
307 аортального клапанов, а также стеноза [12, 25]. Можно предположить, что
308 модулирующее действие фетуина А может различаться в зависимости от

309 исследуемой популяции, что обуславливает необходимость дальнейшего
 310 всестороннего изучения его патофизиологической роли при различных
 311 кардиоваскулярных патологиях.

312 Еще одним из значимых представителей медиаторов воспаления
 313 является альфа-1-кислый гликопротеин. Функционально α -1-КГП участвует в
 314 модуляции миграции лейкоцитов в зоны воспаления посредством влияния на
 315 селектины, а также оказывает иммуносупрессивное действие и изменяет
 316 адгезивность тромбоцитов. Отмечено влияние α -1-КГП на систему гемостаза,
 317 преимущественно на тромбоцитарный компонент, где он может проявлять как
 318 про-, так и антиагрегантную активность. В присутствии гепарина в крови
 319 наблюдается синергичный антикоагулянтный и антиагрегантный эффект α -1-
 320 КГП [4, 15]. Vontela и соавторы продемонстрировали вовлеченность альфа-1-
 321 кислого гликопротеина в процессы фибринолиза. Их работа показывает, что
 322 α -1-КГП способен образовывать прочные соединения с PAI-1. Это
 323 взаимодействие стабилизирует ингибиторную активность PAI-1, создавая
 324 депо активного ингибитора, которое может быть задействовано при
 325 воспалительных процессах или острофазовом ответе. Также α -1-КГП
 326 препятствует миграции нейтрофилов и макрофагов, подавляет образование
 327 супероксидного аниона, блокирует апоптоз, индуцированный TNF- α , и
 328 замедляет агрегацию тромбоцитов [26]. Анализ агрегации тромбоцитов,
 329 стимулированной АДФ в убывающих концентрациях, дает нам возможность
 330 оценивать чувствительность пуриновых рецепторов и функциональную
 331 активность тромбоцитов, а регистрируемая агрегация является результатом
 332 комбинированного действия экзогенного и секретлируемого АДФ [2].
 333 Регистрируемая нами повышенная реакция тромбоцитов на АДФ
 334 укладываются в картину гиперреактивности клеток, что, несомненно, вносит
 335 вклад в увеличение общего протромбогенного потенциала.

336 Немаловажная роль в агрегации тромбоцитов принадлежит
 337 мембранному гликопротеину - интегрину альфа-2 (GPIa), на мембране
 338 тромбоцитов GPIa образует комплекс с GPIIb, представляющий собой один из
 339 рецепторов коллагена, за синтез интегрин отвечает ген *ITGA2*. Выявление
 340 гетерозиготного (С/Т) или гомозиготного (Т/Т) генотипа по данному
 341 полиморфизму свидетельствует об увеличении скорости адгезии
 342 тромбоцитов, что ассоциировано с повышенным риском инфаркта миокарда,
 343 ишемического инсульта и тромбоэмболических осложнений [7, 14]. Коллаген-
 344 индуцированная агрегация тромбоцитов является признанным маркером
 345 функционального статуса эндотелия и адгезивной активности тромбоцитов. В
 346 рамках настоящего исследования, анализ коллаген-стимулированной
 347 агрегации тромбоцитов не продемонстрировал статистически значимых
 348 межгрупповых различий у пациентов с фибрилляцией предсердий. Результаты
 349 исследования панели биомаркеров выявили статистически значимое
 350 повышение медианы концентрации растворимого CD40L у пациентов с
 351 фибрилляцией предсердий и сопутствующими тромботическими
 352 осложнениями, в отличие от пациентов с ФП без тромбозов в подгруппе с

353 генотипом ТТ/СТ. Наличие Т-аллеля ассоциируется с увеличением скорости
 354 адгезии тромбоцитов и предрасположенностью к инфаркту миокарда,
 355 инсульту, тромбоэмболии [7]. Рецептор CD40 и его лиганд CD40
 356 экспрессируются на различных клетках, таких как В-лимфоциты,
 357 активированные CD4+Т-лимфоциты, макрофаги/моноциты, а также
 358 эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Важно отметить, что мембранно-
 359 связанная форма CD40L экспрессируется преимущественно активированными
 360 тромбоцитами и служит индикатором активации тромбоцитов и
 361 патологических состояний, характеризующихся повышенной склонностью к
 362 тромбообразованию [28]. Известно, что растворимый CD40L участвует в
 363 патогенезе атеросклероза и атеротромбоза, вызывая эндотелиальную
 364 дисфункцию, характеризующуюся снижением биодоступности NO и
 365 усилением окислительного стресса, что может способствовать повреждению
 366 эндотелия [28, 35]. Проведенный анализ полученных нами данных также
 367 выявил взаимосвязь между генетическими вариантами, ассоциированными с
 368 риском тромбообразования и повышением уровня тромбоцитарного фактора
 369 4 (ТФ4) у обследованных пациентов с манифестированными
 370 тромботическими осложнениями. ТФ4 модулирует коагуляцию, нейтрализуя
 371 эндогенные антикоагулянты на эндотелиальной поверхности и является
 372 биомаркером тромбоцитарной активации в циркуляторном русле. Он
 373 выступает в качестве провоспалительного агента, стимулируя пролиферацию
 374 и активацию иммунных клеток, таких как гранулоциты, Т-лимфоциты и
 375 моноциты. Это приводит к высвобождению медиаторов воспаления, включая
 376 реактивные формы кислорода и цитокины, что, в свою очередь, способствует
 377 фагоцитозу и хемотаксису НК-клеток, усиливая воспалительный каскад. Эти
 378 эффекты могут быть синергичны и играть роль в патогенезе различных
 379 заболеваний [13, 20].

380 Среди широко применяемых и доказавших свою эффективность
 381 препаратов для терапии сердечно-сосудистых заболеваний и фибрилляции
 382 предсердий выделяются β-адреноблокаторы (БАБ). Их терапевтический
 383 эффект достигается за счет конкурентного ингибирования связывания
 384 катехоламинов с адренорецепторами. При этом следует учитывать, что
 385 эффективность и переносимость БАБ у пациентов с ССЗ могут существенно
 386 отличаться, что обусловлено индивидуальными генетическими
 387 особенностями, в частности, полиморфизмом генов, кодирующих β-
 388 адренорецепторы. Немаловажная роль в регуляции процессов свертывания
 389 крови отводится катехоламинам. Тромбоциты обладают α- и β2-
 390 адренергическими рецепторами, сопряженными со специфическими G-
 391 протеинами. Связывание лиганда с β2-рецептором активирует
 392 аденилатциклазу, что ведет к увеличению синтеза цАМФ и, в конечном итоге,
 393 к снижению функциональной активности тромбоцитов [2]. Реакция клеточной
 394 мембраны на адреналин и норадреналин зависит от соотношения α и β2 –
 395 адренорецепторов на ее поверхности. Мутации в гене *ADRB2*, кодирующем β2
 396 адренорецептор, могут изменять его структуру и функцию. Так, замена

397 цитозина на гуанин в 79-й позиции гена (C79G) приводит к аминокислотной
398 замене глицина на глутамин в 27-й позиции (Gln27Glu). Этот измененный
399 рецептор демонстрирует измененную аффинность и силу связывания с
400 лигандами [18]. Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с
401 полиморфным вариантом CG/GG гена *ADRB2* с фибрилляцией предсердий, у
402 которых наблюдались тромботические осложнения, уровни L-селектина и
403 sTM были статистически значимо ниже, чем у пациентов, не имевших
404 подобных осложнений. Тромбоциты входят в состав сложной межклеточной
405 кооперации, включающей клетки эндотелия, мононуклеарные лейкоциты,
406 нейтрофилы. Сложная система межклеточной коммуникации осуществляется
407 с помощью молекул адгезии [20]. Они выступают в качестве посредников в
408 передаче внеклеточной биохимической информации, активируя
409 внутриклеточные сигнальные пути и являются неотъемлемыми компонентами
410 процессов васкулогенеза, развития и регенерации сосудистой системы.
411 Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов приводит к их взаимной
412 активации и высвобождению растворимых медиаторов и выделению
413 нейтрофилами внеклеточных ловушек (NETs), которые способствуют
414 тромбообразованию, путем создания каркаса для осаждения фибрина и
415 укрепления тромба. Селектины обеспечивают специфические адгезивные
416 связи между клетками крови и эндотелием, при этом, L-селектин является
417 ключевым фактором, регулирующим адгезию лейкоцитов к активированному
418 эндотелию и их миграцию через сосудистый барьер в лимфоидную ткань или
419 зоны воспаления [6, 27]. Протеолитическое расщепление L-селектина,
420 происходящее при активации, определяет его циркулирующий уровень.
421 Ингибирование данного процесса расщепления приводит к повышению
422 адгезии нейтрофилов и лейкоцитов к зонам воспаления. Таким образом,
423 активация нейтрофилов и их последовательные взаимодействия с
424 тромбоцитами играют ключевую роль в патогенезе тромбообразования и
425 артериального тромбоза [3, 27]. Известно, что циркулирующий L-селектин
426 сохраняет способность предотвращать взаимодействие лейкоцитов с
427 лигандами L-селектина на эндотелиальных клетках, что позволяет
428 предположить его защитную роль в воспалении и патологическом
429 тромбообразовании [6, 27]. Результаты нашего исследования указывают на то,
430 что снижение уровня L-селектина в крови может быть связано с повышенным
431 риском возникновения тромботических осложнений у пациентов с
432 фибрилляцией предсердий, особенно у тех, кто имеет определенные
433 генетические полиморфизмы в генах *PAI-1*, *NOS3* и *ADRB2*, ассоциированные
434 с повышенным риском возникновения нарушений в системе гемостаза.

435 Для полного понимания механизмов гемостаза необходимо
436 рассматривать не только процессы формирования тромбов и их последующее
437 растворение, но также и меры по предотвращению чрезмерного свертывания.
438 Важнейшим регулятором свертываемости крови является тромбомодулин,
439 который широко экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток и
440 подвергается ферментативному расщеплению, в результате чего образуются

441 растворимые фрагменты тромбомодулина (sTM). Эти растворимые формы ТМ
 442 обладают ингибирующим действием на активацию тромбоцитов тромбином,
 443 что влияет на общий антикоагулянтный потенциал организма. Жесткий
 444 контроль над экспрессией ТМ обеспечивает быструю и локализованную
 445 гемостатическую и воспалительную реакцию на повреждение [29, 30]. Этот
 446 факт наводит на мысль о том, что дефицит sTM может быть предиктором
 447 нарушения гемостатического баланса, приводящего к протромботическому
 448 состоянию и, как следствие, к тромбозам у пациентов с фибрилляцией
 449 предсердий.

450 Изучение широкого спектра биомаркеров позволило выявить, какие
 451 факторы играют ключевую роль в предрасположенности к тромботическим
 452 осложнениям у пациентов с фибрилляцией предсердий. Наиболее сильное
 453 прогностическое значение для этих осложнений имели фетуин А, α-1-кислый
 454 гликопротеин, L-селектин, растворимый тромбомодулин, CD40L и
 455 тромбоцитарный фактор 4. При создании моделей прогнозирования риска
 456 тромботических и тромбоэмболических событий, возраст пациента, форма
 457 фибрилляции предсердий, а также уровни растворимого тромбомодулина и L-
 458 селектина оказались важными предикторами. Фибрилляция предсердий
 459 характеризуется комплексными изменениями в системе гемостаза и
 460 фибринолиза, а также увеличением активности тромбоцитов. Важную роль в
 461 предрасположенности к тромботическим осложнениям играют и
 462 наследственные факторы. Полученные данные смогут помочь в выявлении
 463 пациентов с ФП с высоким риском ТО и ТЭО и разработке
 464 персонализированных стратегий лечения.

465 **5 Заключение**

466 Исследование пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного
 467 генеза, получающих адекватную антикоагулянтную терапию, показало, что
 468 наличие тромботических осложнений в анамнезе ассоциировано с
 469 изменениями уровней ряда биомаркеров. У пациентов с тромбозами были
 470 обнаружены более низкие уровни фетуина А, α-кислого гликопротеина, L-
 471 селектина и растворимого тромбомодулина, а также более высокие уровни
 472 CD40L и тромбоцитарного фактора 4 по сравнению с пациентами без
 473 тромбозов. Статистически значимые различия обнаружены в подгруппах с
 474 генетическим риском тромбозов, выявленным при анализе полиморфных
 475 вариантов генов, регулирующих гемостаз и функцию тромбоцитов. В группе
 476 пациентов, у которых развились тромботические осложнения, исследование
 477 полиморфных вариантов генов ингибитора активатора плазминогена 1 типа и
 478 тромбоцитарного рецептора к коллагену показало, что генотип,
 479 предрасполагающий к тромбозам и тромбоэмболическим событиям,
 480 коррелирует с более высокой АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов
 481 и увеличенным содержанием тромбоцитарного фактора 4.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий.

Table 1. Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation

| <i>Параметры Parameters</i> | <i>Пациенты без тромботических осложнений Patients without thrombotic complications (n=39)</i> | <i>Пациенты с тромботическими осложнениями Patients with thrombotic complications (n=21)</i> | <i>p</i> |
|---|--|--|-------------------|
| Возраст, лет Age, years | 60,20 ± 1,73 | 66,09±3,14 | 0,76 |
| Половое соотношение, м/ж Sex ratio, m/w | 21/18 | 11/10 | 0,57 / 0,56 |
| Функциональный класс СН (NYHA), n(%) Functional class of heart failure: | | | |
| I | 6(15) | 4(19) | 0,51 |
| II | 22(56) | 9(43) | 0,37 |
| III | 4(10) | 5(24) | 0,20 |
| Давность аритмии, г Age of arrhythmia, years | 9,23±1,12 | 10,73±2,12 | 0,61 |
| Артериальная гипертония, n (%) Arterial hypertension, n (%) | 30(76) | 17(81) | 0,53 |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%) Coronary heart disease, n (%) | 25(64) | 16(76) | 0,42 |
| Форма фибрилляции предсердий, n(%): впервые возникшая | - 19(49) | 2(9) 7(3) | 0,26 0,62 |

| | | | |
|---|----------|---------|------|
| пароксизмальная форма персистирующая форма | 20(51) | 12(57) | 0,49 |
| <i>Медикаментозная терапия на момент исследования: Medication therapy at the time of the study:</i> | | | |
| <i>Антикоагулянтная терапия: Anticoagulant therapy:</i> | | | |
| Варфарин, n (%) Warfarin, n (%) | 8(20) | 8(38) | 0,42 |
| Ксарелто, n (%) Xarelto, n (%) | 19(48) | 5(24) | 0,31 |
| Прадакса, n (%) Pradaxa, n (%) | 1(2) | 1(5) | 0,75 |
| Эликвис, n (%) Eliquis, n (%) | 11(28) | 8(38) | 0,77 |
| <i>Антиагрегантная терапия: Antiaggregant therapy:</i> | | | |
| Аспирин, n (%) Aspirin, n (%) | - | 2(9) | 0,26 |
| Клопидогрель, n (%) Clopidogrel, n (%) | - | 2(9) | 0,26 |
| Нет, n (%) None, n (%) | 39 (100) | 15(71) | 0,26 |
| <i>Статины Statins, n(%)</i> | 33(85) | 13(85) | 0,30 |
| <i>Бета-блокаторы Beta-blockers, n (%)</i> | 12(31) | 13 (62) | 0,08 |
| <i>Ингибиторы АПФ</i> | 25(64) | 17(81) | 0,36 |
| <i>Диуретики</i> | 5(13) | 3(14) | 0,79 |
| <i>Антиаритмическая терапия: Antiarrhythmic therapy:</i> | | | |
| Пропанорм, n (%) Propanorm, n (%) | 3(8) | 1(5) | 0,89 |
| Кордарон, n (%) Cordarone, n (%) | 6(15) | 7(33) | 0,34 |

| | | | |
|--|-------|--------|------------|
| Соталекс, n (%) Sotalex, n (%) | 5(13) | 4(19) | 0,86 |
| <i>Тромботические осложнения</i> <i>Thrombotic complications</i> | | | |
| Тромбоз ушка ЛП, n (%) Left atrial auricular thrombosis, n (%) | - | 10(48) | 0,00 01 |
| Спонтанное эхоконтрастирование, n (%) Spontaneous echocasting, n (%) | - | 6(28) | 0,00 8 |
| Тромбоз правого предсердия, n (%) Right atrial thrombosis, n (%) | - | 1(5) | 0,77 |
| Инсульт кардиоэмболический, n (%) Cardioembolic stroke, n (%) | - | 4(19) | 0,04 |
| Тромб на электроде ЭКС, n (%) Right ventricular electrode thrombus, n (%) | - | 2(9) | 0,25 |
| Тромбоз периферических артерий, n (%) Peripheral artery thrombosis, n (%) | - | 1(5) | 0,77 |

Примечания: данные представлены в виде % и медианы Me (Q1; Q3) для непрерывных ненормально распределенных переменных.

Notes: data are presented as the % and median Me (Q1; Q3) for continuous non-normally distributed variables.

Таблица 2. Анализ распределения полиморфных вариантов генов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза (n=60)

Table 2. Analysis of the distribution of polymorphic gene variants in patients with nonvalvular atrial fibrillation (n=60)

| <i>Ген Gene</i> | <i>Полиморфизм Polymorphism</i> | <i>Генотип Genotype</i> | <i>Пациенты без тромботическ их осложнений Patients without thrombotic complications% (n=39)</i> | <i>Пациенты с тромботическ ими осложнениями Patients with thrombotic complications % (n=21)</i> | <i>p</i> |
|--|-------------------------------------|-----------------------------|--|---|----------|
| <i>PAI-1</i> — ингибитор активатора плазминогена 1 типа <i>PAI-1</i> — type 1 plasminogen activator inhibitor | <i>5G-6754G</i> | <i>5G5G</i> | 27,5 | 29,6 | p=0,850 |
| | | <i>5G4G/4G4G</i> | 72,5 | 70,4 | |
| <i>ITGA2</i> — рецептор тромбоцитов к коллагену <i>ITGA2</i> — platelet receptor for collagen | <i>C807T</i> | <i>CC</i> | 32,5 | 44,4 | p=0,321 |
| | | <i>CT/TT</i> | 67,5 | 55,6 | |
| <i>NOS3</i> — синтаза оксида азота <i>NOS3</i> — nitric oxide synthase | <i>T-786C</i> | <i>TT</i> | 32,5 | 25,9 | p=0,564 |
| | | <i>TC/CC</i> | 67,5 | 74,1 | |
| <i>ADRB2</i> — бета-2 адренергический рецептор | <i>C79G (Glu27Gln)</i> | <i>CC</i> | 40,0 | 33,3 | p=0,590 |
| | | <i>CG/GG</i> | 60,0 | 67,7 | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| <i>ADRB2</i> beta-2 adrenergic receptor | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|

Примечания: p – уровень статистической значимости

Notes: p – is the level of statistical significance

Таблица 3. Анализ распределения полиморфных вариантов генов у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в зависимости от пола (n=60)

Table 3. Analysis of the distribution of polymorphic gene variants in patients with nonvalvular atrial fibrillation, depending on gender (n=60)

| Ген <i>Gene</i> | Полиморфизм <i>Polymorphism</i> | Генотип <i>Genotype</i> | Женщины <i>Women</i> % (n=31) | Мужчины <i>Men</i> % (n=29) | <i>p</i> |
|---|------------------------------------|----------------------------|--|--------------------------------------|-------------|
| <i>PAI-1</i> — ингибитор активатора плазминогена 1 типа <i>PAI-1</i> — type 1 plasminogen activator inhibitor | <i>5G-6754G</i> | 5G5G | 29,0 | 27,8 | p=0,9 10 |
| | | 5G4G/ 4G4G | 71,0 | 72,2 | |
| <i>ITGA2</i> — рецептор тромбоцитов к коллагену <i>ITGA2</i> — platelet receptor for collagen | <i>C807T</i> | CC | 38,7 | 36,1 | p=0,8 26 |
| | | CT/TT | 61,3 | 63,9 | |
| <i>NOS3</i> — синтаза оксида азота <i>NOS3</i> — nitric oxide synthase | <i>T-786C</i> | TT | 32,3 | 27,8 | p=0,6 89 |
| | | TC/CC | 67,7 | 72,2 | |
| <i>ADRB2</i> — бета-2 адренергический рецептор <i>ADRB2</i> beta-2 adrenergic receptor | <i>C79G</i> (<i>Glu27Gln</i>) | CC | 31,0 | 42,4 | p=0,3 54 |
| | | CG/GG | 69,0 | 57,6 | |
| Примечание: <i>p</i> – уровень статистической значимости Note: <i>p</i> – is the level of statistical significance | | | | | |

Примечания: *p* – уровень статистической значимости

Notes: *p* – is the level of statistical significance

Таблица 4. Анализ содержания маркеров воспаления и активации тромбоцитов при сравнении полиморфных вариантов гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа rs1799889 PAI-1 (-675 5G>4G) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза с тромботическими осложнениями и без

Table 4. Analysis of the content of inflammation and platelet activation markers when comparing polymorphic variants of the plasminogen activator inhibitor type 1 gene rs1799889 PAI-1 (-675 5G>4G) in patients with non-valvular atrial fibrillation

| Параметры Parameters | Пациенты без тромботических осложнений Patients without thrombotic complications (n=39) | | Пациенты с тромботическими осложнениями Patients with thrombotic complications (n=21) | |
|--|--|--|--|---|
| | Группа 1 Генотип Group 1 Genotype 5G4G/ 4G4G (n=26) | Группа 2 Генотип Group 2 Genotype 5G5G (n=10) | Группа 1 Генотип Group 1 Genotype 5G4G/ 4G4G (n=15) | Группа 2 Генотип Group 2 Genotype 5G5G (n=6) |
| α-кислый гликопротеин (мг/мл) α-acid glycoprotein (mg/ml) | 4,20 (3,67;5,34) * | 4,13 (2,58;6,48) | 3,51 (2,62;4,48) * | 4,16 (3,48;4,31) |
| Фетуин А (мкг/мл) Fetuin A (μg/ml) | 490,28 (373,40;653,6 6) * | 401,12 (317,76;689,14) ** | 314,29 (284,01;411,30) * | 283,33 (169,72;375,2 3) ** |
| L-селектин (мкг/мл) L-selectin (μg/ml) | 2,85 (2,55;4,08) * | 2,33 (1,75;3,47) | 1,92 (1,46;2,46) * | 1,92 (1,77;2,16) |
| АДФ (10 мкг/мл) (%) ADP (10μg/ml) (%) | 70,65 (62,20;74,0) | 69,50 (65,10;73,60) | 69,50 (64,10;71,80) *** | 61,70 (49,50;63,30) *** |

with and without thrombotic complications

Примечания: данные представлены в виде медианы Me (Q1; Q3) для непрерывных ненормально распределенных переменных; * и ** $p < 0,05$ при сравнении группы пациентов с ФП без тромбозов с группой пациентов с тромботическими осложнениями; *** $p < 0,05$ при сравнении внутри группы.

Notes: data are presented as the median Me (Q1; Q3) for continuous non-normally distributed variables; * and ** $p < 0.05$ when comparing the group of patients with AF without thrombosis with the group of patients with thrombotic complications; *** $p < 0.05$ when comparing within the group.

Таблица 5. Анализ содержания маркеров воспаления и активации тромбоцитов при сравнении полиморфных вариантах гена тромбоцитарного рецептора к коллагену rs1126643 *ITGA2* (807C>T) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза с тромботическими осложнениями и без

Table 5. Analysis of the content of inflammation and platelet activation markers when comparing polymorphic variants of the platelet receptor gene to collagen rs1126643 *ITGA2* (807C>T) in patients with non-valvular atrial fibrillation with and without thrombotic complications

| Параметры Parameters | Пациенты без тромботических осложнений Patients without thrombotic complications (n=39) | | Пациенты с тромботическими осложнениями Patients with thrombotic complications (n=21) | |
|--|--|--|---|--|
| | Группа 1 Генотип Group 1 Genotype ТТ/СТ (n=24) | Группа 2 Генотип Group 2 Genotype СС (n=13) | Группа 1 Генотип Group 1 Genotype ТТ/СТ (n=11) | Группа 2 Генотип Group 2 Genotype СС (n=10) |
| Фетуин А (мкг/мл) Fetuin A (µg/ml) | 484,25 (385,76;638,3 6) * | 438,70 (345,52;891, 20) ** | 317,34 (278,54;418,97) * | 311,25 (235,50;385, 80) ** |
| CD40L (нг/мл) CD40L (ng/ml) | 12,84 (7,60;16,08) * | 15,77 (11,79;22,15) | 17,81 (13,70;19,74) * | 15,15 (7,10;17,95) |
| Тромбоцита рный фактор 4(мкг/мл) Platelet factor 4(µg/ml) (PF4/ CXCL4) | 25,28 (17,29;34,62) * | 27,71 (17,54;36,99) | 33,32 (24,47;37,85) * *** | 10,61 (3,2;13,11) *** |

Примечания: данные представлены в виде медианы Me (Q1; Q3) для непрерывных ненормально распределенных переменных; * и ** p<0,05 при сравнении группы пациентов с ФП без тромбозов с группой пациентов с тромботическими осложнениями; *** p<0,05 при сравнении внутри группы.

Notes: data are presented as the median Me (Q1; Q3) for continuous non-normally distributed variables; * and ** p<0.05 when comparing the group of patients with AF without thrombosis with the group of patients with thrombotic complications; *** p<0.05 when comparing within the group.

Таблица 6. Анализ содержания маркеров воспаления и активации тромбоцитов при сравнении полиморфных вариантов гена синтазы оксида азота rs2070744 NOS3 (T-786C) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза с тромботическими осложнениями и без

Table 6. Analysis of the content of inflammation and platelet activation markers when comparing polymorphic variants of the nitric oxide synthase gene rs2070744

NOS3 (T-786C) in patients with non-valvular atrial fibrillation with and without

| Параметры Parameters | Пациенты без тромботических осложнений Patients without thrombotic complications (n=39) | | Пациенты с тромботическими осложнениями Patients with thrombotic complications (n=21) | |
|---|--|--|---|---|
| | Группа 1 генотип Group 1 Genotype CC/CT (n=25) | Группа 2 Генотип Group 2 Genotype TT (n=11) | Группа 1 генотип Group 1 Genotype CC/CT (n=17) | Группа 2 генотип Group 2 Genotype TT (n=3) |
| Фетуин А (мкг/мл) Fetuin A (µg/ml) | 481,41 (353,76;689,1 4) * | 469,35 (373,40;623 ,06) ** | 369,93 (299,97;411,30) * | 235,50 (169,72;284,01) ** |
| L-селектин (мкг/мл) L-селектин (мкг/мл) L-selectin (µg/ml) | 2,93 (1,84;3,79) * | 2,68 (2,58;3,35) ** | 1,95 (1,77;2,45) * | 1,72 (1,37;2,15) ** |

thrombotic complications

Примечания: данные представлены в виде медианы Me (Q1; Q3) для непрерывных ненормально распределенных переменных; * и ** p<0,05 при сравнении группы пациентов с ФП без тромбозов с группой пациентов с тромботическими осложнениями.

Notes: data are presented as median Me (Q1; Q3) for continuous non-normally distributed variables; * and ** p<0.05 when comparing the group of patients with AF without thrombosis with the group of patients with thrombotic complications.

Таблица 7. Анализ содержания маркеров воспаления и активации тромбоцитов при сравнении полиморфных вариантов гена бета-2 адренергического рецептора rs1042714 *ADRB2* (C79G) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза с тромботическими осложнениями и без

Table 7. Analysis of the content of markers of inflammation and platelet activation when comparing polymorphic variants of the beta-2 adrenergic receptor gene rs1042714 *ADRB2* (C79G) in patients with non-valvular atrial fibrillation with and without thrombotic complications

| Параметры Parameters | Пациенты без тромботических осложнений Patients without thrombotic complications (n=39) | | Пациенты с тромботическими осложнениями Patients with thrombotic complications (n=21) | |
|---|--|--|---|---|
| Группы Groups | Группа 1 Генотип Group 1 Genotype CG/GG (n=20) | Группа 2 Генотип Group 2 Genotype CC (n=11) | Группа 1 Group 1 Genotype CG/GG (n=15) | Группа 2 Генотип Group 1 Genotype CC (n=6) |
| Фетуин А (мкг/мл) Fetuin A (µg/ml) | 475,38 (379,36;804, 91) * | 499,15 (333,28;54 9,44) ** | 305,61 (221,59;390,81) * | 351,56 (303,47;418,9 7) ** |
| L-селектин (мкг/мл) L-селектин (мкг/мл) L-selectin (µg/ml) | 2,85 (2,32;3,41) * | 2,72 (1,70;4,08) | 1,83 (1,60;2,16) * | 2,24 (1,89;2,62) |
| sТромбомодулин (нг/мл) sThrombomodulin (ng/ml) | 2,64 (2,18;3,08) * | 2,27 (1,99;2,83) | 2,05 (1,76;2,49) * | 2,16 (1,94;3,06) |

Примечания: данные представлены в виде медианы Me (Q1; Q3) для непрерывных ненормально распределенных переменных; * и ** p<0,05 при сравнении группы пациентов с ФП без тромбозов с группой пациентов с тромботическими осложнениями.

Notes: data are presented as median Me (Q1; Q3) for continuous non-normally distributed variables; * and ** p<0.05 when comparing the group of patients with AF without thrombosis with the group of patients with thrombotic complications.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Огуркова Оксана Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук;

адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а;

телефон: +79609754544;

e-mail: ogurkovaon@mail.ru

Oksana N. Ogurkova - Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences;

address: 634012, Tomsk, Kievskaya, 111a;

telephone: +79609754544;

e-mail: ogurkovaon@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, руководитель отделения клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Лугачёва Юлия Геннадьевна, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории, Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии

Yuliya.G. Lugacheva, Cand. Sci. (Med.), doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Драгунова Марина Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Marina A. Dragunova, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Laboratory of high technologies for diagnostics and treatment of cardiac arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Ekaterina S. Sitkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the laboratory, Laboratory of high technologies for diagnostics and treatment of cardiac arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Баталов Роман Ефимович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук.

Roman E. Batalov, M.D., Leading Researcher, Laboratory of high technologies for diagnostics and treatment of cardiac arrhythmias, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Блок 3. Метаданные статьи

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ С ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА
ANALYSIS OF THE INTERACTION OF INFLAMMATION MARKERS AND THROMBOCYTE ACTIVATION WITH POLYMORPHIC VARIANTS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM GENES AND THROMBOCYTE RECEPTORS IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

БИОМАРКЕРЫ И ПОЛИМОРФИЗМЫ ПРИ ФП
BIOMARKERS AND POLYMORPHISMS IN AF

Ключевые слова: полиморфизм генов, система гемостаза, фибрилляция предсердий, биомаркеры, тромботические осложнения, воспаление.

Keywords: gene polymorphism, hemostasis system, atrial fibrillation, biomarkers, thrombotic complications, inflammation.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 11,

Количество таблиц – 7,

Количество рисунков – 0.

04.12.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядковый номер ссылки | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные | ФИО, название публикации и источника на английском | Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi. |
|--------------------------------|---|---|---|
| 1 | Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У. Биомаркеры при фибрилляции предсердий. Клиническая физиология кровообращения. 2020; 17 (3), С. 195–202. | Akildzhonov F.R., Buziashvili Yu.I., Asymbekova E.U. Biomarkers in atrial fibrillation. Clinical Physiology of Circulation. 2020; 17 (3), P. 195–202 (in Russ.). | DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-195-202 |
| 2 | Баринов Э.Ф., Мамедалиев С. А., Твердохлеб Т.А., Балыкина А.О. Взаимодействие адреналина и АДФ в регуляции функциональной активности тромбоцитов при хронической ишемии мозга. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017; 61(2), С. 51—5. | Barinov E.F, Mamedaliev S. A., Tverdohleb T.A., Balykina A.O. Interaction of Adrenaline and ADP in the Regulation of Platelet Functional Activity in Chronic Cerebral Ischemia. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2017; 61(2), P. 51-5.(In Russ.) | DOI: https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.02.51-55 |
| 3 | Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х. и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний. Вестник РАМН. 2021;76(1), С. 75–85. | Bicadze V.O., Sluhanchuk E.V., Hizroeva D.H. i dr. Extracellular neutrophil traps (NETs) in the pathogenesis of thrombosis and thromboinflammatory diseases. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2021;76(1), P. 75–85. (In Russ.) | DOI: https://doi.org/10.15690/vramn1395 |

| | | | |
|---|---|--|---|
| 4 | Ванатиев Г.В., Буренков П.В., Лютов А.Г., Ковалева М.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Цитопротекторный эффект альфа-1 кислого гликопротеина на модели экспериментального реперфузионного повреждения почки. Нефрология. 2018;22(1), С. 91-97. | Vanatiev V.G., Burenkov P.V., Lutov A.G., Kovaleva M.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Cytoprotective effect of alpha-1 acid glycoprotein on the experimental model of renal reperfusion injury. Nephrology 2018;22(1), P. 91-97. (In Russ.) | https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-91-97 |
| 5 | Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов И.Ю. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов. Лабораторное дело. 1989; (10), С. 15–18. | Gabbasov Z.A., Popov E.G., Gavrilov I.Yu. A new highly sensitive method for analyzing platelet aggregation. Laboratory work. 1989; (10), P. 15-18. (In Russ.) | |
| 6 | Калинин Р.Е., Короткова Н.В. , Сучков И.А. и др. Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Казанский медицинский журнал. 2022; Том 103(4), С. 617-627. | Kalinin R.E., Korotkova N.V. , Suchkov I.A. i dr. Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Kazan Medical Journal. 2022; Vol. 103(4), pp. 617-627. | УДК 577.12: 616.12-092.18 |
| 7 | Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Кобылянская В.А., Дрижун Ю.С. Особенности генетического полиморфизма компонентов системы гемостаза при различных клинических проявлениях венозного тромбоемболизма. Вестник гематологии. 2009;Т. V(1), С. 16–24. | Kapustin S.I., Saltykova N.B., Kobilyanskaya V.A., Drizhun Yu.S. Features of genetic polymorphism of hemostasis system components in various clinical manifestations of venous thromboembolism. Vestnik hematologii. 2009;V(1), P. 16–24. (In Russ.) | |
| 8 | Козиолова Н. А., Чернявина А. И. Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной | Koziolova N. A., Chernyavina A. I. Relationship of gene polymorphism with the risk of developing chronic heart failure in patients with hypertension | DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3708 |

| | | | |
|----|---|---|---|
| | недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3), С. 82–88. | with high adherence to treatment. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3), P. 82–88. (In Russ.) | |
| 9 | Киргизова М.А., Баталов Р.Е., Татарский Б.А., Попов С.В. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2019;34(3), С. 13–20. | Kirgizova M.A., Batalov R.E., Tatarskij B.A., Popov S.V. Atrial fibrillation and arterial hypertension: current understanding of pathogenesis, diagnosis, and treatment. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2019;34(3), P. 13–20. (In Russ.) | https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20 |
| 10 | Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Красильникова С.Ю. и др. Тромбоз ушка левого предсердия при фибрилляции предсердий – современное состояние проблемы. Вестник аритмологии. 2019; 4(98), С. 13–20. | Krivosheev Yu.S., Bashta D.I., Krasil'nikova S.Yu. i dr. thrombosis of the Left Atrial Appendage in Atrial Fibrillation: Current State of the Problem. Vestnik Aritmologii. 2019; 4(98), P. 13–20. (In Russ.) | https://doi.org/10.35336/VA-2019-4-13-20 |
| 11 | Магамадов И.С., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на прогноз у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Трансляционная медицина. 2022;9(3), С. 13–23. | Magamadov I.S., Skorodumova E.A., Kostenko V.A. i dr. The effect of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism on the prognosis in patients after aortocoronary bypass surgery. Translational Medicine. 2022;9(3), P. 13–23. (In Russ.) | DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-13-23 |

| | | | |
|----|---|--|---|
| 12 | Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Роль фетуина А в предотвращении развития сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С5Д. Трудный пациент. 2020; Т.18(6-7), С. 15-18. | Mahieva A.T., Mambetova A.M. Role of Fetuin A in Preventing the Development of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease C5D. Difficult Patient. 2020; Vol. 18(6-7), P. 15-18. (In Russ.) | DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10044 |
| 13 | Невзорова Т.А., Мордаханова Э.Р., Андрианова И.А, Литвинов Р.И. Активация и апоптоз тромбоцитов под действием патогенных иммунных комплексов, содержащих тромбоцитарный фактор 4. Гены и клетки. 2015; Том X(4), С. 47–53. | Nevzorova T.A., Mordahanova E.R., Andrianova I.A, Litvinov R.I. Activation and apoptosis of platelets under the influence of pathogenic immune complexes containing platelet factor 4. Genes and Cells. 2015; Vol. X(4), pp. 47–53 | |
| 14 | Огуркова О.Н., Лугачёва Ю.Г., Сулова Т.Е. и др. Полиморфизм генов факторов системы гемостаза FII, FV, FGB, PAI-1 и тромбоцитарных рецепторов ITGA2, ITGB3 у пациентов с фибрилляцией предсердий (пилотное исследование). Медицинская генетика. 2023;22(1), С. 22–28 | Ogurkova O.N., Lugachyova Yu.G., Suslova T.E. i dr. Polymorphism of genes of the hemostasis system factors FII, FV, FGB, PAI-1 and platelet receptors ITGA2, ITGB3 in patients with atrial fibrillation (pilot study). Medical Genetics. 2023;22(1), P. 22–28 (In Russ.) | DOI: 10.25557/2073-7998.2023.01.22-28 |
| 15 | Осиков М.В., Кривохижина Л.В., Макаров Е.В., Ахматов В.Ю. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови. Медицинская иммунология. 2007;9(1):47-52. | Osikov M.V., Krivohizhina L.V., Makarov E.V., Akhmatov V.Yu. Influence of alpha-1-acid glycoprotein upon production of cytokines by peripheral blood mononuclears. Medical Immunology (Russia). 2007;9(1):47-52. (In Russ.) | https://doi.org/10.15789/1563-0625-2007-1-47-52 |

| | | | |
|----|---|--|--|
| 16 | Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий. Бюллетень сибирской медицины. 2020;19(1), С. 180–189. | Ponassenko A.V., Sinickij M.Yu., Hutornaya M.V. Molecular and genetic markers of atrial fibrillation. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(1), P. 180–189. (In Russ.) | https://doi.org: 10.20538/1682-0363- 2020-1-180–189 |
| 17 | Ревিশвили А. Ш., Бойцов С. А., Давтян К. В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017; С. 466-595. | Revishvili A. Sh., Bojcov S. A., Davtjan K. V. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation, and the use of implantable antiarrhythmic devices. 2017; P. 466-595. (In Russ.) | |
| 18 | Руденкова Т. В., Костюк С. А., Штонда М. В. и др. Ассоциация полиморфизмов в генах ADRB2, GNB3 с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Клиническая медицина. 2024; (14), С. 200–207. | Rudenkova T. V., Kostyuk S. A., Shtonda M. V. i dr. Association of polymorphisms in the ADRB2, GNB3 genes with the risk of developing cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and overweight. Clinical Medicine. 2024; (14), pp. 200–207. (In Russ.) | DOI:10.26442/22217 185.2021.1.200772 |
| 19 | Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов гена β 2-адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;13(5), С. 69–75. | Savel'eva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Husnutdinova E.K. The Role of Polymorphic Variants of the β 2-Adrenergic Receptor Gene (ADRB2) in the Development and Course of Bronchial Asthma. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2018;13(5), pp. 69–75. UDC 577.21: 616.248 | УДК 577.21: 616.248 |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 20 | Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018; 20(6), С. 785–796. | Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakuceni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. Medical Immunology. 2018; 20(6), P. 785–796. (In Russ.) | DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796 |
| 21 | Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2019; 21(6), С.9–20. | Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakuceni P.P. Platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. Medical Immunology. 2019; 21(6), P. 9-20. (In Russ.) | https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20 |
| 22 | Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Кардиология. 2019;59(5S), С. 37–46 | Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Kudajberdieva G.Z., Abdrahmanov A.S. Risk factors for atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and preserved left ventricular systolic function. Cardiology. 2019;59(5S), P. 37–46(In Russ.) | https://doi.org/10.18087/cardio.2617 |
| 23 | Шишкина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Возможности использования полиморфизма rs2070744 гена | Shishkina E.A., Hlynova O.V., Tuev A.V. Possibilities of using the rs2070744 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene for the | https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-06 |

| | | | |
|----|---|---|--|
| | эндотелиальной синтазы оксида азота для идентификации тяжелого коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста. Врач. 2020; 31 (9), С. 35–40. | identification of severe coronary atherosclerosis in young and middle-aged patients with myocardial infarction. Vrach. 2020; 31 (9), P. 35–40. (In Russ.) | |
| 24 | Alegret J.M., Aragonès G.I. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. Eur J Clin Invest 2013; 43, P. 324–31. | Alegret J.M., Aragonès G.I. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. Eur J Clin Invest 2013; 43, P. 324–31. | DOI: 10.1111/eci.12047 |
| 25 | Bilgir O., Kebapcilar L., Bilgir F. et al. Decreased serum Fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. Inter Med. 2010; 49, P. 1281-1285 | Bilgir O., Kebapcilar L., Bilgir F. et al. Decreased serum Fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. Inter Med. 2010; 49, P. 1281-1285 | DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3223 |
| 26 | Boncela J. J., Papiewska I., Fijalkowska I. et al. Acute phase protein α 1-acid glycoprotein interacts with plasminogen activator inhibitor type 1 and stabilizes its inhibitory activity. J Biol Chem. 2001; 276(38), 35305-11. | Boncela J. J., Papiewska I., Fijalkowska I. et al. Acute phase protein α 1-acid glycoprotein interacts with plasminogen activator inhibitor type 1 and stabilizes its inhibitory activity. J Biol Chem. 2001; 276(38), 35305-11. | doi: 10.1074/jbc.M104028200. |
| 27 | Grailer J.J., Kodera M., Steeber D. A. L-selectin: Role in regulating homeostasis and cutaneous inflammation. Journal of Dermatological Science. 2009; (56), P. 141–147 | Grailer J.J., Kodera M., Steeber D. A. L-selectin: Role in regulating homeostasis and cutaneous inflammation. Journal of Dermatological Science. 2009; (56), P. 141–147 | doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.10.001. |
| 28 | Chaker A., Antoine P., Caroline S. et al. The signaling role of CD40 ligand in platelet | Chaker A., Antoine P., Caroline S. et al. The signaling role of CD40 ligand in platelet biology | doi:10.3390/ijms151222342 |

| | | | |
|-----------|---|--|---------------------------------------|
| | biology and in platelet component transfusion. Int. J. Mol. Sci. 2014;(15), P.22342–22364; | and in platelet component transfusion. Int. J. Mol. Sci. 2014;(15), P.22342–22364; | |
| 29 | Conway Edward M. Thrombomodulin and its role in inflammation. Semin Immunopathol.2012; 34, P. 107–125 | Conway Edward M. Thrombomodulin and its role in inflammation. Semin Immunopathol.2012; 34, P. 107–125 | DOI 10.1007/s00281-011-0282-8 |
| 30 | Hemant G., Xiaofeng C., Sumith R. Panicker et al. Thrombomodulin regulation of mitogen-activated protein kinases. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 1851 | Hemant G., Xiaofeng C., Sumith R. Panicker et al. Thrombomodulin regulation of mitogen-activated protein kinases. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, P. 1851 | doi:10.3390/ijms20081851 |
| 31 | Hindricks G., Potpara T., Dagres N.et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 202; 42(5), P.373-498. | Hindricks G., Potpara T., Dagres N.et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 202; 42(5); P. 373-498. | doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612 |
| 32 | Kucukarabaci B., Gunes H. V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1(PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 Enzyme | Kucukarabaci B., Gunes H. V., Ozdemir G. et al. Investigation of Association between Plasminogen Activator Inhibitor Type-1(PAI-1) Gene 4G/5G Polymorphism Frequency and Plasma PAI-1 | doi: 10.1089/gte.2008.0025. |

| | | | |
|-----------|---|---|---|
| | Activity in Patients with Acute Stroke. Genetic Testing. 2008; (12), P. 443–451. | Enzyme Activity in Patients with Acute Stroke. Genetic Testing. 2008; (12), P. 443–451. | |
| 33 | Okuda A., Ogura T., Imanishi M. et al. Clinical impact of recombinant soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation associated with severe acute cholangitis. Gut Liver. 2018; 12(4), P. 471–477. | Okuda A., Ogura T., Imanishi M. et al. Clinical impact of recombinant soluble thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation associated with severe acute cholangitis. Gut Liver. 2018; 12(4), P. 471–477. | doi: 10.5009/gnl17489 |
| 34 | Serebruany V.L., Mackenzie M.E., Meister A.F. et al. Failure of Platelet Parameters and Biomarkers to Correlate Platelet Function to Severity and Etiology of Heart Failure in Patients Enrolled in the EPCOT Trial. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002; V(32), P. 8 – 15. | Serebruany V.L., Mackenzie M.E., Meister A.F. et al. Failure of Platelet Parameters and Biomarkers to Correlate Platelet Function to Severity and Etiology of Heart Failure in Patients Enrolled in the EPCOT Trial. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002; V(32), P. 8 – 15. | |
| 35 | Tuttolomondoa A., Raimondoa D. Di, Sciacca R. Di et al.1. Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: Differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables. Atherosclerosis 208. 2010; P. 290–296 | Tuttolomondoa A., Raimondoa D. Di, Sciacca R. Di et al.1. Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: Differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables. Atherosclerosis 208. 2010; P. 290–296 | doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.032 |