

ИЗУЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Изучены показатели периферической крови и метаболизм гомоцистеина у юношей разной этнической принадлежности Северного Кавказа (русские, карачаевцы, кабардинцы). Установленные вариации картины крови в большей степени характерны для эритроцитов. Первичные нарушения гомоцистеинового обмена наиболее выражены у русских юношей. Выявленные корреляции свидетельствуют о том, что при повышении уровня гомоцистеина увеличивается содержание в периферической крови лейкоцитов и тромбоцитов.

В конце XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной высокой смертности населения России, на их долю приходится 53-55% от общей смертности. Основной научной концепцией профилактики ССЗ остается концепция факторов риска, под которыми понимают факторы, связанные с развитием и прогрессированием заболевания. Это поддающиеся изменению физиолого-биохимические характеристики (уровень в крови липидов, глюкозы, гипергомоцистеинемия (ГГЦ), повышенная агрегация тромбоцитов, артериальное давление), а также факторы, которые не поддаются коррекции (пол, возраст, генетические характеристики) [8].

В патогенезе многих форм ССЗ большое значение имеет нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции [15]. Изменения в системе гемостаза – тромбофилические состояния – являются важнейшими факторами риска развития артериальных и венозных тромбозов и в ряде случаев имеют наследственную природу [3].

На основании экспериментальных работ, проведенных в последние годы, сформировалось представление о неблагоприятном влиянии избытка гомоцистеина (ГЦ) на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмене липидов и коагуляционном каскаде [5]. На сегодняшний день ГГЦ ассоциируется с преждевременным развитием ССЗ и тромбозом артерий. В ее происхождении играют роль два фактора: наследственный дефицит фермента цистатионин-в-синтетазы и недостаток витаминов группы В, фолиевой кислоты в пище [10, 13]. Более чем у 50% пациентов с ГГЦ наблюдались ССЗ, и около 25%

таких пациентов умирало в возрасте до 30 лет [16]. ГЦ представляет собой аминокислоту, которая не встречается в естественных белках, потребляемых с пищей, а является промежуточным продуктом обмена аминокислот метионина и цистеина. Нарушения метаболизма ГЦ приводят к увеличению его содержания внутри клетки и соответствующему повышению его уровня в плазме крови. Общая концентрация ГЦ включает в себя концентрации свободного ГЦ, окисленной его формы и связанной с белком [12].

Следует отметить, что в последние десятилетия при изучении метаболических процессов, профилактики многих распространенных заболеваний необходимо принимать во внимание этническую принадлежность человека и биохимические особенности среды. Под этнической природой индивидуумов следует рассматривать генетически детерминированный метаболический статус, совокупность процессов ферментативной метаболизации, веществ различного происхождения, поступающих в организм данной популяции. При этом реакция организма популяций различных этнических групп будет иметь различную степень выраженности в зависимости от частоты содержания носителей того или иного фенотипа, метаболизма веществ в соответствующих популяциях [1, с. 6-8; 2, с. 168-169; 11].

Учитывая, что изучение факторов риска развития ССЗ и разработка ранних профилактических мероприятий у лиц молодого возраста представляют актуальность, нами было предпринято комплексное исследование, включающее изучение гематологических показателей во взаимосвязи с уровнем гомоцистеина у юношей разных этнических групп.

Материал и методы исследования

Нами исследованы параметры периферической крови и метаболизм ГЦ у практически здоровых юношей (17-21 год), проживающих на территории Северо-Кавказского региона. Критерием отбора служило проживание обследуемых в разных природно-климатических условиях и этническая принадлежность. В обследование вошли юноши-студенты, относящиеся к разным языковым семьям: индо-европейская языковая семья (русские), северо-кавказская (кабардинцы) и алтайская (карачаевцы). Выездные экспедиционные исследования проходили в феврале – апреле 2006-2007 гг. на базе медицинских кабинетов высших учебных заведений (Ставропольский государственный университет, Карачаево-Черкесский государственный педагогический университет и Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Барбекова).

Обследованные студенты (275 человек) разделены на три группы: I группа – 117 русских юношей, проживающих на территории Ставропольского края, II группа – карачаевцы, уроженцы Карачаево-Черкесской республики ($n=95$) и III группа ($n=63$) представлена юношами-кабардинцами (Кабардино-Балкарская республика). Первым этапом проводили подсчет и дифференцировку форменных элементов периферической крови на автоматическом гематологическом анализаторе «Cell-Dyn-1700» фирмы «Abbott» (США) с применением кондуктометрического метода, автоматическим взятием и разведением пробы. Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приема пищи, от всех обследованных было получено информированное согласие на участие в исследовании крови. Анализ показателей периферической крови включал: RBC (red blood cells) – общее количество эритроцитов ($10^6/\text{mm}^3$), WBC – общее количество лейкоцитов ($10^3/\text{mm}^3$), PLT (platelet) – общее количество тромбоцитов в периферической крови ($10^3/\text{mm}^3$), HGB (hemoglobin) – концентрацию гемоглобина в крови (г/дл). Изучались также эритроцитарные индексы: MCV (mean corpuscular volume) – средний корпускулярный объем эритроцита (фл), MCH (mean cell hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг), MCHC (mean cell hemoglobin concentration) –

средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл).

Вторым этапом изучали особенности метаболизма ГЦ, иммуноферментным методом определяли уровень ГЦ в сыворотке крови с использованием набора реактивов AXIS-SHIELD (Норвегия) с установлением выраженности ГГЦ. Количество обследованных юношей при этом составило 49 человек: I группа – 17 русских юношей, II группа – 16 карачаевцев и III группа – 16 кабардинцев. Нормальный уровень ГЦ в плазме крови у мужчин – 6,5-15,8 мкмоль/л (12,0 мкмоль/л), у женщин 5,7-16,5 мкмоль/л (10,0 мкмоль/л). ГГЦ легкой степени составляет – 15,0-30,0 мкмоль/л, средней тяжести – 31,0-100,0 мкмоль/л, тяжелое течение >100,0 мкмоль/л [12, 17].

Полученный материал анализировался общепринятыми методами вариационной статистической обработки с определением среднего арифметического значения (M), среднеквадратического отклонения (y), стандартной ошибки средних величин (m). Статистическая обработка проведена с использованием компьютерных программ Microsoft Excel. Степень достоверности различий изучаемых показателей определялась по критерию t -Стьюдента, уровень значимости считался достоверным при уровне значимости 95% ($p<0,05$). Полученные данные обработаны методом корреляционного анализа, для этого вычисляли коэффициент корреляции (r) (параметрический) и оценивали его уровень значимости ($p<0,05$) [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Особенности основных гематологических показателей юношей разных этнических групп представлены в таблице №1.

Изменения в общем уровне WBC имеют большое значение, характеризуя ответные реакции организма на действие различных экзо- и эндогенных факторов. Достоверных различий в общем количестве WBC между группами не было выявлено, однако у русских юношей их количество выше, чем у юношей II и III групп. RBC крови повышены с достоверным различием у карачаевцев в сравнении с юношами I ($p<0,001$) и III групп ($p<0,01$). У юношей II группы отмечается повышение уровня HGB крови в сравнении со студентами I и III групп.

Таблица 1. Показатели периферической крови юношей разных этнических групп

Показатели (M±m)	WBC	RBC	HGB	PLT
I группа (n=117)	7,05±0,35	4,93±0,03	14,98±0,17	284,23±10,35
II группа (n=95)	6,44±0,32	5,23±0,08	15,68±0,18	267,64±11,73
III группа (n=63)	6,96±0,42	4,98±0,05	14,93±0,24	275,07±13,55
<i>p</i>	>0,1	<0,001	<0,01	>0,1
<i>p</i> ₁	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
<i>p</i> ₂	>0,1	<0,01	<0,02	>0,1

Примечание: *p* – достоверность различий показателей I и II групп; *p*₁ – достоверность различий показателей I и III групп; *p*₂ – достоверность различий показателей II и III групп.

Таблица 2. Эритроцитарные индексы периферической крови юношей разных этнических групп

Показатели (M±m)	MCV	MCH	MCHC
I группа	91,77±0,61	30,41±0,24	33,92±0,30
II группа	88,84±0,91	29,92±0,31	33,76±0,24
III группа	90,90±1,22	30,01±0,46	32,98±0,42
<i>p</i>	<0,01	>0,1	>0,1
<i>p</i> ₁	>0,1	>0,1	>0,1
<i>p</i> ₂	>0,1	>0,1	>0,1

Примечание: *p* – достоверность различий показателей I и II групп; *p*₁ – достоверность различий показателей I и III групп; *p*₂ – достоверность различий показателей II и III групп.

Таблица 3. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови у юношей разных этнических групп

Показатель (M±m)	I группа (n=17)	II группа (n=16)	III группа (n=16)	<i>p</i>	<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂
Гомоцистеин мкмоль/л	9,61±0,55	7,03±0,52	8,51±0,45	<0,001	>0,1	<0,05

Примечание: *p* – достоверность различий показателей ГЦ I и II групп; *p*₁ – достоверность различий показателей ГЦ I и III групп; *p*₂ – достоверность различий показателей ГЦ II и III групп.

При анализе данных общего количества PLT установлены более высокие значения этого показателя в группе русских юношей, без достоверных различий. Анализ эритроцитарных индексов представлен в таблице 2.

Показатель MCV относительно стабилен у взрослых и изменяется в течение жизни лишь у детей. У новорожденных может достигать 128 мкм³, в течение 1-й недели снижается до 100-112 мкм³, а более 6 мес. падает до 78 мкм³. К возрасту 1 год этот параметр составляет 79 мкм³, а к 4-5 годам нижняя граница нормы (80 мкм³) стаби-

лизуется. MCV ниже 80 мкм³ оценивается как микроцитоз, выше 90-100 мкм³ – как макроцитоз [6]. Анализ показателя MCV выявил достоверное его (*p*<0,01) увеличение в группе русских юношей в сравнение с карачаевцами.

Проведенный анализ параметров периферической крови демонстрирует наличие существенных различий, в большей мере касающихся клеток эритроидного ряда. С учетом того, что карачаевцы проживают в более высокогорных условиях, наблюдаются адаптивные изменения со стороны красной крови, это проявляется в увеличении RBC и HGB. В группе русских и кабардинцев тенденция сводится к снижению RBC и HGB в сравнение с юношами II группы. Под влиянием стрессовых и природно-климатических факторов происходит изменение адаптивных возможностей системы эритрона, проявляющихся в количественных и качественных вариациях. Установленные тенденции связаны с «экстремальным» эритродиерезом, являющимся реакцией системы красной крови на воздействие стрессовых факторов [7].

Рассмотрение метаболизма ГЦ в сыворотке крови у юношей разных этнических групп выявило существенные различия (таблица 3).

В течение жизни концентрация ГЦ постепенно повышается. В раннем детстве она составляет около 5,0 мкмоль/л, в пубертатном периоде 6,0-7,0 мкмоль/л. У взрослого мужчины его уровень на 1,0-2,0 мкмоль/л выше, чем у женщин. В группе русских юношей выявлены достоверные различия уровня гомоцистеина в сравнении с юношами II группы, а также у представителей II и III групп.

Повышение концентрации ГЦ на 5 мкмоль/л приводит к увеличению риска атеросклеротического поражения сосудов сердца на 80% у женщин и на 60% у мужчин. ГЦ в общей популяции составляет 5–46% [14], в нашем исследовании уровень ГЦ не превышал допустимых средних величин. Тем не менее, у 17,6% русских юношей отмечалась умеренно выраженная гомоцистеинемия, а во II и III группах процент встречаемости ГЦ был значительно ниже (рис. 1).

С одной стороны, встречаемость ГЦ среди юношей трех групп можно объяснить особенностями питания, характеризующегося содержанием в пищевом рационе низкого количества овощей, фруктов и зелени (фолиевая кис-

лота, витамины группы В), которые необходимы для нормального метаболизма ГЦ, а с другой – особенностями метаболического статуса с учетом этнических различий.

Наличие существующих взаимосвязей между ГЦ и показателями периферической крови было продемонстрировано при проведении корреляционного анализа. При анализе выявлены корреляционные связи ГЦ и параметров крови с различной степенью выраженности (рис. 2).

В I, II и III группах установлены выраженные, тесные и весьма тесные взаимосвязи ГЦ и WBC, PLT и эритроцитарных индексов. Установленные прямые связи свидетельствуют о том, что при повышении уровня ГЦ увеличивается содержание в периферической крови WBC и PLT. Кроме того, клетки красной крови изменяют свои морфологические характеристики, иллюстрируя наличие отрицательной корреляционной связи с ГЦ. Согласно современной концепции атерогенеза атеросклероз представляет собой длительное, вялотекущее воспаление в интиме сосуда [9]. Такая концепция делает понятной связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза, в частности ГЦ.

Прямая выраженная связь между ГЦ и общим количеством тромбоцитов ($r = +0,58$, $r = +0,69$ и $r = +0,53$) свидетельствует о совместном участии ГЦ и клеток крови в факторах риска, в частности тромбоза.

Таким образом, проведенное комплексное исследование позволяет сделать заключение о существовании своеобразного метаболического статуса у лиц молодого возраста с учетом этнической принадлежности. С точки зрения целостного организма установлен-

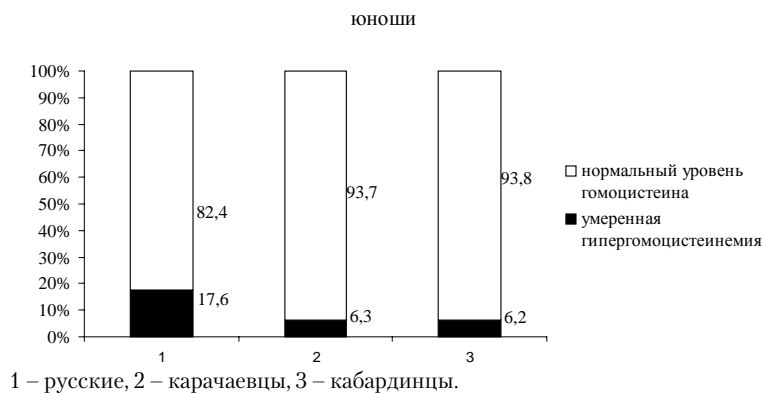
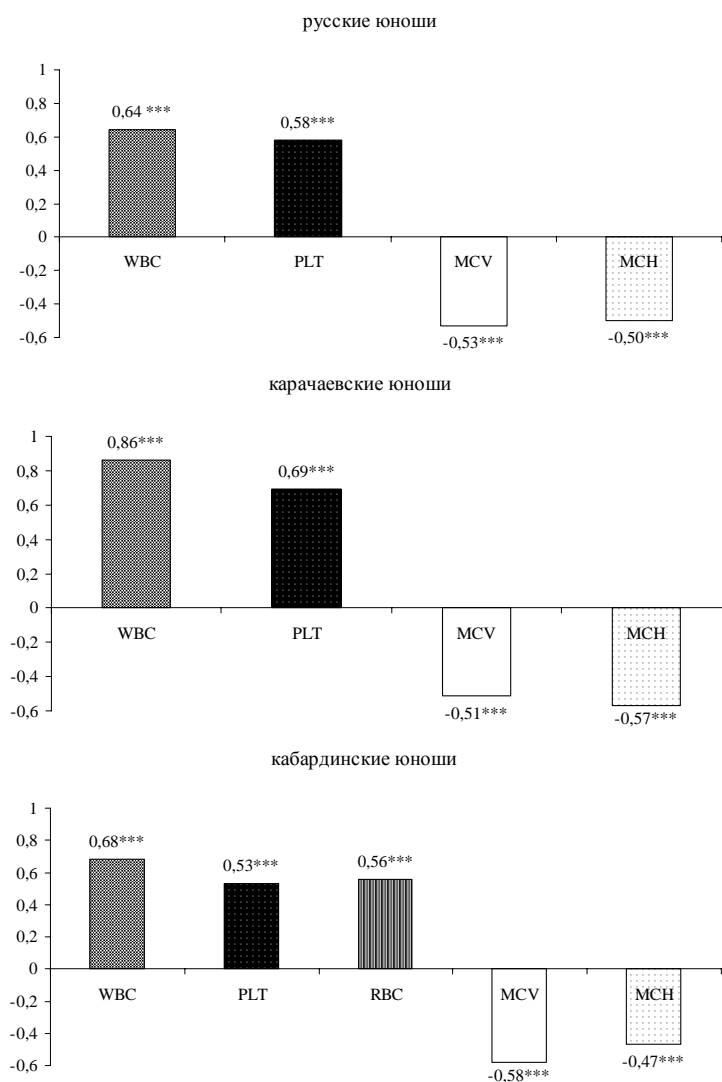


Рисунок 1. Распространенность умеренно выраженной гипергомоцистеинемии в группах юношей.



WBC – лейкоциты, PLT – тромбоциты, RBC – эритроциты, MCV – средний корпускулярный объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците. *** – $p < 0,01$ – вероятность ошибки коэффициента корреляции (r).

Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи гомоцистеина и показателей периферической крови.

ные корреляции демонстрируют связь между ГЦ и лейкоцитами и тромбоцитами, подтверждая концепцию факторов риска развития ССЗ. Кроме того, у практически здоровых юношей обнаруживаются первичные нарушения гомоцистеинового обмена, способствующие в дальнейшем ранней манифестации ССЗ, в большей

мере выраженные у русских юношей. Обнаружение умеренно выраженной ГГЦ в обследуемых популяционных группах у лиц молодого возраста диктует необходимость дальнейшего всестороннего изучения особенностей метаболических процессов и их регуляции на различных уровнях.

Список использованной литературы:

1. Агаджанян Н.А. Этнические проблемы адаптационной физиологии. – М.: РУДН, 2007. – 57 с.
2. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. – Екатеринбург, 2005. – 190 с.
3. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты//Клиническая медицина. – 1991. – №8. – С. 7-11.
4. Ефимова М.Р. Общая теория статистики/Под ред. М.Р. Ефимовой, Е.В. Петровой, В.Н. Румянцев. – М.: «Инфа-М», 1999. – 416 с.
5. Кашежева А.З., Ефимов В.С. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии//Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – №3. – С.14-18.
6. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследование системы крови в клинической практике/Под ред. Г.И. Козинца, В.А Макарова. – М., 1998. – С. 60-72.
7. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Погорелов В.М., Еровиченков А.А., Малов В.А. Кровь и инфекция. – М.: Триада-Фарм, 2001. – 456 с.
8. Оганов Р.П. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике// Кардиология. – 1999. – №2. – С. 4-10.
9. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. – М., 1999. – 464 с.
10. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г., Золотухина С.Ф. Роль гомоцистеина в тромбо- и атеросклерозе. Возможности и перспективы витаминной коррекции//Кардиология. – 2001. – №3. – С. 56-61.
11. Цатурян Л.Д., Абасова Т.В., Бондарь Т.П. Маркерная значимость показателей липидного обмена в оценке риска развития атеросклероза у лиц молодого возраста//Клиническая лабораторная диагностика, 2007. – №9. – С. 49.
12. Шевченко О.П. Гомоцистеин – новый фактор риска атеросклероза и тромбоза//Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №10. – С. 25-32.
13. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение//Лаборатория. – 2002. – №1. – С. 3-7.
14. D'Angelo A., Sehub J. Homocysteine and thrombotic disease//Blood. – 1997. – Vol. 90 (1). – P. 1-11.
15. Durussel J.J., Berthault M.F., Guiffant G., Dufaux J. Effects of blood cell hyper aggregation on the ret microcirculation blood flow//Act. Physiol. Scand. – 1998. – Vol. 163. – №1. – P. 25-32.
16. Stoker R., Keney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis//Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84. – P. 381-1478.
17. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease//New Engl. J. Med. – 1997. – V. 337. – P. 230-236.