

## Гендерные особенности взаимосвязи между фибринолитической активностью крови и наличием сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа в когорте москвичей старше 55 лет

Ратникова Л. А.\*, Метельская В. А., Перова Н. В., Деев А. Д., Шальнова С. А.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

**Цель.** Определить, имеются ли гендерные различия во взаимосвязях между фибринолитической активностью (ФЛА) плазмы крови пожилых людей и наличием заболеваний, связанных с атеросклерозом.

**Материалы и методы.** Представленный в работе анализ выполнен в рамках проспективного, популяционного, когортного исследования «Стресс и здоровье в России». В исследование включены проживающие в Москве, случайно отобранные из популяции лица обоего пола в возрасте  $\geq 55$  лет ( $n=1863$ ). В зависимости от ФЛА системы крови, оцениваемой по времени спонтанного лизиса эуглобулиновой фракции крови (ВЛЭС), обследованных мужчин ( $n=889$ ) и женщин ( $n=974$ ) разделили на три группы: с нормофибринолизом (ВЛЭС 180-260 мин) с гипофибринолизом (ВЛЭС  $> 260$  мин) и с гиперфибринолизом (ВЛЭС  $< 180$  мин).

**Результаты.** В когорте пожилых москвичей выявлены различия между мужчинами и женщинами по взаимосвязи ФЛА с наличием ССЗ и сахарного диабета типа 2 (СД-2). При гипофибринолизе,

атерогенном сдвиге в липидном составе и высоком уровне инсулина в крови натошак шанс наличия таких заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), инфаркт миокарда (ИМ) и СД-2 по сравнению с группой нормофибринолиза повышен только у мужчин. Ни снижение, ни повышение ФЛА относительно нормы не связано с наличием СД-2 у женщин. У мужчин с гиперфибринолизом снижен шанс наличия АГ и СД-2, а у женщин – шанс наличия АГ, ИБС и стенокардии.

**Заключение.** У пожилых людей высокая ФЛА выполняет защитную функцию по отношению к заболеваниям, связанным с атеротромбозом независимо от пола. Низкая ФЛА в исследовании была связана с ростом вероятности наличия ССЗ и СД-2 только у мужчин.

**Ключевые слова:** фибринолиз, когорта пожилых людей, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа.

Поступила 04/04-2012

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(4): 52-58

### Gender specifics of the association between blood fibrinolytic activity and cardiovascular disease or diabetes mellitus in a cohort of Muscovites aged 55 years or older

Ratnikova L. A.\*, Metelskaya V. A., Perova N. V., Deev A. D., Shalnova S. A.  
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

**Aim.** To investigate potential gender differences in the association between plasma fibrinolytic activity (FLA) and atherosclerotic pathology in elderly people.

**Material and methods.** This analysis was performed as a part of the prospective population-based cohort study "Stress, Ageing, and Health in Russia". The study included randomly selected Moscow residents of both genders and age of  $\geq 55$  years ( $n=1863$ ; 889 men and 974 women). Based on the levels of blood FLA (time of spontaneous lysis of euglobin blood fraction, or euglobin lysis time, ELT), all participants were divided into three groups: with normofibrinolysis (ELT 180-260 minutes), hypofibrinolysis (ELT  $>260$  minutes), and hyperfibrinolysis (ELT  $<180$  minutes).

**Results.** In this cohort of elderly Muscovites, the association between FLA and the presence of cardiovascular disease (CVD) or Type 2 diabetes mellitus (DM-2) differed in men and women. The link between

hypofibrinolysis, atherogenic changes in lipid profile, or high fasting levels of insulin and arterial hypertension (AH), myocardial infarction (MI), or DM-2 was present only in men. In women, either reduced or increased FLA was not related to DM-2. Men with hyperfibrinolysis demonstrated lower odds of AH and DM-2, while women with hyperfibrinolysis had lower odds of AH, coronary heart disease, or angina.

**Conclusion.** In elderly people, high FLA appears to provide protection against atherothrombotic pathology, regardless of gender. Low FLA was associated with higher odds of CVD and DM-2 in men only.

**Key words:** fibrinolysis, elderly cohort, cardiovascular disease, Type 2 diabetes mellitus.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(4): 52-58

©Коллектив авторов, 2012  
e-mail: lratnikova@gnicpm.ru  
Тел.: (495) 627-03-30

[Ратникова Л. А. (\*контактное лицо) – в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, Метельская В. А. – руководитель отдела, Перова Н. В. – в.н.с. отдела, Деев А. Д. – руководитель лаборатории биостатистики, Шальнова С. А. – руководитель отдела эпидемиологии ХНИЗ].

В настоящее время проблема раннего выявления метаболических нарушений, приводящих к развитию атеросклероза и его осложнений, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2-го типа (СД-2) и др., сохраняет свою актуальность. Нарушения в системе гемостаза, обеспечивающей основные процессы тромбообразования и фибринолиза, играют важную роль в развитии и прогрессировании заболеваний, связанных с атеросклерозом [1,2]. К настоящему времени накоплены многочисленные клинические, патоморфологические и экспериментальные данные о взаимосвязи атерогенеза и тромбогенеза; на этом основании принято понятие атеротромбоза. Образование атеросклеротической бляшки (АБ), помимо вовлечения системы транспорта холестерина (ХС), сопряжено с активацией системы гемостаза, включающей дисфункцию эндотелия, которая сопровождается увеличением тромбогенного и снижением его тромболитического потенциала [2,3]. В зоне атеросклеротического поражения артериальной стенки сосудов создается благоприятная среда для образования тромба. Это обычно сопровождается увеличением уровня фибриногена (ФБ) в крови. В физиологических условиях после образования плотного фибринового сгустка на участке повреждения эндотелия происходит регенерация ткани и лизис сгустка. Процесс лизиса осуществляется фибринолитической системой. Снижение фибринолитической активности (ФЛА), как и рост уровня ФБ, приводит к увеличению тромбогенного потенциала крови.

Нарушения в спектре липопротеинов крови с увеличением содержания общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ), входящих в состав атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) и снижением его содержания в антиатерогенных липопротеинах высокой плотности (ЛВП) способствуют патологическим изменениям в системе гемостаза, в частности, снижению ФЛА [2]. Таким образом, создаются предпосылки ускоренного тромбогенеза.

В ряде научных исследований были обнаружены различия во взаимосвязи факторов риска (ФР) с ССЗ и СД-2 между мужчинами и женщинами. Известно, что одним из основных ФР для ССЗ и СД-2 является метаболический синдром (МС). В работе [4] описана когорта лиц из популяции Северо-Восточной Италии, у которых было показано, что при наличии МС у мужчин почти в 6 раз выше риск развития ССЗ, чем у женщин. В популяции лиц из Великобритании выявлено, что взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка (СРБ), ФБ, тканевого активатора плазминогена (ТАП) в крови и компонентами МС у женщин была более выражена по сравнению с мужчинами [5]. У женщин увеличение отношения ОХС/ХС ЛВП и уровня

липопротеина а [ЛП(а)] представляют более значимые ФР развития коронарных эпизодов, чем у мужчин. В то же время повышенный уровень ХС ЛВП ( $>1,17$  ммоль/л) у женщин обладает более значимым защитным действием по сравнению с мужчинами [6]. Что касается ранних ФР развития СД-2 [7], то по результатам исследования [8], у женщин — это нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), а у мужчин — повышенный уровень глюкозы в крови, взятой натощак. Различия в распространенности МС и отдельных его компонентов между мужчинами и женщинами были обнаружены и в когортном, популяционном исследовании, проведенном на этой же выборке москвичей  $> 55$  лет. Оказалось, что среди женщин комплекс метаболических нарушений встречается почти в 2 раза чаще, чем среди мужчин — 41,7% vs 26,8% ( $p<0,05$ ); при этом наличие МС ассоциировалось с повышенным уровнем ФБ только у мужчин, а со сниженной ФЛА и у мужчин, и у женщин [8]. Таким образом, описаны важные различия между полами в уровне метаболических факторов, вовлеченных в увеличение риска заболеваний, связанных с атеросклерозом.

В предыдущем исследовании на когорте пожилых москвичей ( $n=1000$ ) была показана взаимосвязь между ФЛА и показателями липидного и углеводного обменов [9].

Цель настоящей работы — определить, имеются ли гендерные различия во взаимосвязи между ФЛА плазмы крови пожилых людей и наличием заболеваний, связанных с атеросклерозом.

## Материал и методы

Представленный в работе анализ проведен в рамках проспективного, популяционного, когортного исследования «Стресс и здоровье в России», протокол которого описан ранее [10]. В исследование включены проживающие в Москве, случайно отобранные из популяции, лица обоего пола в возрасте  $\geq 55$  лет ( $n=1863$ ), из которых женщины составили 52,3% ( $n=974$ ). Средний возраст участников исследования —  $68,50 \pm 6,41$  лет.

Антропометрические характеристики пациентов включали определение веса тела (в кг) и роста (в м) с расчетом индекса массы тела Кетле (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) и измерение окружности талии (ОТ).

Артериальную гипертонию (АГ) диагностировали при уровне артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. и/или приеме антигипертензивных препаратов (АГП). Диагноз инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, ишемической болезни сердца (ИБС) и СД-2 ставили при наличии в анамнезе этих заболеваний, диагностированных клинически.

Забор крови из локтевой вены осуществляли утром натощак. Сыворотку крови получали центрифугированием при 4°C в течение 15 мин при 2500 об/мин. Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли энзиматически на автоанализаторе «Sapphire-400» (Япония) с помощью

Таблица 1

Характеристики когорты пожилых москвичей в зависимости от ФЛА ( $M \pm m$ )

Показатели	Пол	Гипофибринолиз 1 гр. ВЛЭС > 260 мин	Нормофибринолиз 2 гр. ВЛЭС = 180–260 мин	Гиперфибринолиз 3 гр. ВЛЭС < 180 мин
Возраст, годы	Мужчины (а)	68,4 ± 8,0 p=0,314	69,0 ± 8,2	72,0 ± 8,0 p<0,0001
	Женщины (б)	67,0 ± 7,2 p=0,046	68,0 ± 7,2	69,0 ± 7,1 p=0,210
ОТ, см	Мужчины (а)	100,7 ± 0,6 p<0,0001	96,7 ± 0,6	88,8 ± 0,9 p<0,0001
	Женщины (б)	93,2 ± 0,6 p<0,0001	89,7 ± 0,5	80,7 ± 1,2 p<0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Мужчины (а)	29,1 ± 4,9 p<0,0001	27,5 ± 4,0	24,9 ± 3,7 p<0,0001
	Женщины (б)	30,7 ± 5,1 p<0,0001	29,0 ± 4,5	25,1 ± 4,0 p<0,0001

Примечание: p – при сравнении с гр. нормофибринолиза.

наборов фирмы «Diasys» (Германия). Содержание ХС ЛВП определяли тем же методом после осаждения из сыворотки апо-В-содержащих ЛНП и ЛОНП натриевой солью фосфовольфрамовой кислоты. Уровень глюкозы и СРБ оценивали на том же анализаторе с использованием наборов той же фирмы.

Содержание инсулина в сыворотке крови определяли с помощью наборов для радиоиммунного анализа фирмы «Иммунотех» (Чехия). Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) определяли в образцах цельной крови методом ионообменной хроматографии.

Показатели системы гемостаза анализировали в цитратной плазме. Образцы крови брали натощак в стандартные пробирки с 3,8% раствором трехзамещенного цитрата натрия в соотношении 9:1 и центрифугировали при 4°C в течение 10 мин при 3000 об/мин. Плазму отбирали в пластиковые пробирки для дальнейшего исследования.

Уровень ФБ в цитратной плазме крови оценивали методом Клаусса на коагулометре «Thrombostat 2» (Германия), используя наборы фирмы «Медиолаб».

ФЛА оценивали стандартным методом Ковальского и др. по времени спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка (ВЛЭС), образованного в ответ на добавление 0,025M хлористого кальция к эуглобулиновой фракции цитратной плазмы крови. Короткое время лизиса соответствует высокой ФЛА, тогда как удлиненное свидетельствует о снижении активности фибринолиза. За нормофибринолиз принимали ВЛЭС 180–260 мин; значения > 260 мин считали гипофибринолизом; значения < 180 мин – гиперфибринолизом [11].

Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических параметров проводили в соответствии с требованиями ФСВОК.

Статистический анализ данных выполняли в системе SAS (версия 6.12) с вычислением стандартных характеристик распределения изучаемых переменных: средних (M), стандартных ошибок средних (SEM), и т.д. Для изучения связи ФЛА с рядом клинических состояний

использовали метод логистической регрессии этих переменных с величиной ФЛА. В качестве референсного состояния рассматривали норму ФЛА. Вычисляли стандартизованные по полу и возрасту отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). В качестве критериев значимости использованы F-критерий дисперсионного анализа и критерий Вальда (Wald's chi-square).

## Результаты и обсуждение

В зависимости от ФЛА системы крови всех обследуемых мужчин (n=889) и женщин (n=974) разделили на три группы (гр.): мужчины с гипофибринолизом составили гр. 1а (n=318, 36%), женщины с гипофибринолизом – гр. 1б (n=496, 51%), мужчины с нормофибринолизом – гр. 2а (n=388, 44%), женщины – гр. 2б (n=373, 38%), мужчины с гиперфибринолизом – гр. 3а (n=183, 20%) и женщины – гр. 3б (n=105, 11%). Таким образом, наибольшую гр. среди мужчин составили лица с нормофибринолизом, а среди женщин – гр с гипофибринолизом. Гр. с гиперфибринолизом и мужчин и женщин оказались существенно меньшими, чем каждая из двух других гр. (таблицы 1, 2, 3).

У мужчин и женщин с гипофибринолизом средние значения ОТ и ИМТ были достоверно выше, чем в гр. с нормофибринолизом (таблица 1). Взаимосвязь Ож, в т.ч. и абдоминального (АО), с низкой ФЛА не зависела от пола. У мужчин и женщин с гиперфибринолизом средние значения ИМТ и ОТ были достоверно ниже, чем в гр. с нормофибринолизом (таблица 1), т.е. низкие значения этих параметров и у мужчин, и у женщин одинаково сопряжены с высокой ФЛА.

При гипофибринолизе как у мужчин, так и у женщин уровень в крови ТГ был выше на 16% и на 11%, соответственно, а уровень ХС ЛВП ниже на 10% и 7%, соответственно, по сравнению с гр. нормофибринолиза (таблицы 2, 1а, 1б). Уровни

Таблица 2

Показатели липидного спектра, гемостаза, углеводного обмена и СРБ у обследуемой когорты москвичей &gt; 55 лет (М±m)

Показатели	Пол	Гипофибринолиз 1 гр.	Нормофибринолиз 2 гр.	Гиперфибринолиз 3 гр.
ВЛЭС	Мужчины (а)	302 ± 1,68	230 ± 1,26	135 ± 2,04
	Женщины (б)	303 ± 1,30	232 ± 1,20	141 ± 2,47
ОХС, ммоль/л	Мужчины (а)	5,62 ± 0,06 p=0,86	5,64 ± 0,06	5,50 ± 0,09 p=0,18
	Женщины (б)	6,36 ± 0,06 p=0,39	6,28 ± 0,06	5,86 ± 0,12 p=0,025
ХС ЛНП, ммоль/л	Мужчины (а)	3,81 ± 0,06 p=0,94	3,80 ± 0,05	3,73 ± 0,08 p=0,49
	Женщины (б)	4,41 ± 0,05 p=0,28	4,32 ± 0,05	4,03 ± 0,11 p=0,018
ХС ЛВП, ммоль/л	Мужчины (а)	1,13 ± 0,02 p<0,0001	1,25 ± 0,02	1,30 ± 0,02 p=0,068
	Женщины (б)	1,26±0,02 p<0,0001	1,36 ± 0,02	1,50±0,03 p<0,0001
ТГ, ммоль/л	Мужчины (а)	1,53 ± 0,04 p=0,0092	1,32 ± 0,04	1,03 ± 0,06 p<0,0001
	Женщины (б)	1,48±0,04 p=0,0092	1,33 ± 0,04	0,98±0,08 p<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	Мужчины (а)	6,46 ± 0,09 p=0,062	6,23 ± 0,08	5,68 ± 0,13 p=0,003
	Женщины (б)	6,06 ± 0,08 p=0,30	5,93 ± 0,09	5,48 ± 0,17 p=0,021
HbA1c, %	Мужчины (а)	6,17±0,05 p=0,03	6,02 ± 0,05	5,70 ± 0,07 p=0,0002
	Женщины (б)	6,07 ± 0,05 p=0,97	6,07 ± 0,05	5,82 ± 0,09 p=0,017
Инсулин, мкЕд/мл	Мужчины (а)	11,2±0,4 p<0,0001	9,0 ± 0,4	6,4 ± 0,5 p<0,0001
	Женщины (б)	11,9 ± 0,4 p=0,002	10,3 ± 0,4	7,1 ± 0,8 p=0,0002
ФБ, г/л	Мужчины (а)	4,30 ± 0,04 p<0,0001	3,59 ± 0,04	3,70 ± 0,06 p=0,10
	Женщины (б)	4,13 ± 0,04 p<0,0001	3,50 ± 0,04	3,61 ± 0,08 p=0,24
СРБ, мг/л	Мужчины (а)	5,0 ± 0,3 p<0,0001	2,5 ± 0,3	2,7 ± 0,4 p=0,57
	Женщины (б)	3,97 ± 0,26 p<0,0001	2,42 ± 0,28	1,70 ± 0,54 p=0,23

Примечание: p – при сравнении с гр. нормофибринолиза.

ОХС и ХС ЛНП в этих гр. практически не отличались от гр. нормы.

Анализ показателей углеводного обмена выявил некоторые различия между мужчинами и женщинами с гипофибринолизом: при повышенном уровне инсулина в крови у тех и других по сравнению с гр. нормы на 24% и 16%, соответственно, достоверно повышенный уровень HbA1c и тенденцию к более высокому уровню глюкозы наблюдали только у мужчин. В гр. с низкой ФЛА и у мужчин и у женщин был достоверно выше уровень в крови СРБ на 100% и 39%, соответственно, и ФБ на 20% и 18%, соответственно (таблица 2, 1а, 1б).

При гиперфибринолизе и у мужчин, и у женщин оказался более низким по сравнению с гр. нормы уровень ТГ в крови на 22% и 26%, соответственно, в то же время достоверно сниженный уровень ОХС на 7% и ХС ЛНП на 7% отмечен только у женщин. У женщин же обнаружен и повышенный уровень ХС ЛВП в крови на 10%, в то время как у мужчин имела место лишь тенденция к повышению этого показателя. При гиперфибринолизе независимо от пола были снижены уровни инсулина, глюкозы и HbA1c в крови, но концентрации СРБ и фибриногена в крови существенно не отличались от гр. нормы (таблица 2, 1а, 1б).

Таблица 3

Различие шансов наличия заболеваний в зависимости от ФЛА  
у мужчин и женщин из когорты москвичей > 55 лет

Заболевания	Пол	Гипофибринолиз 1 гр. ОШ (ДИ 95%)	Гиперфибринолиз 3 гр. ОШ (ДИ 95%)
АГ	Мужчины (а)	1,494(1,035 – 2,159) p=0,032	0,519(0,352 – 0,767) p=0,001
	Женщины (б)	1,168(0,854 – 1,598) p=0,33	0,430(0,270 – 0,684) p=0,0004
Стенокардия	Мужчины (а)	1,289(0,942 – 1,764) p=0,11	0,994(0,685 – 1,443) p=0,98
	Женщины (б)	1,110(0,841 – 1,486) p=0,44	0,647(0,406 – 1,032) p=0,067
ИМ	Мужчины (а)	1,529(0,996–2,343) p=0,05	1,023(0,608 – 1,719) p=0,93
	Женщины (б)	1,070(0,582 – 1,967) p=0,25	0,483(0,139 – 1,677) p=0,83
ИБС	Мужчины (а)	1,290(0,944 – 1,765) p=0,11	0,972(0,670 – 1,111) p=0,88
	Женщины (б)	1,103(0,830 – 1,466) p=0,50	0,608(0,381 – 0,970) p=0,037
СД-2	Мужчины (а)	1,938(1,220 – 3,079) p=0,0051	0,307(0,126 – 0,747) p=0,0092
	Женщины (б)	1,100(0,732 – 1,654) p=0,65	0,605(0,276 – 1,330) p=0,21

В системе фибринолиза основным компонентом, осуществляющим лизис фибринового сгустка, является сериновая протеаза плазмин. В плазме этот фермент образуется из неактивного плазминогена под действием его активаторов. Активность фибринолиза регулируется с помощью комплекса систем активаторов и ингибиторов, среди которых основными являются тканевой активатор плазминогена (ТАП) и ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1 (ИТАП-1). Соотношение между этими компонентами в значительной мере определяет ФЛА. В возрастных гр. людей ИТАП-1 играет центральную роль в таких субклинических состояниях, как воспаление, атеросклероз, инсулинорезистентность (ИР) [12].

Обнаруженное сочетание метаболических нарушений у лиц с гипофибринолизом, согласно данным литературы, сопровождается обычно повышенными уровнем и активностью ИТАП-1, основного регулятора фибринолиза [12]. Повышение уровня ИТАП-1 в крови реализуется в пропорциональном снижении ФЛА [13,14], поскольку он способен инактивировать ТАП, образуя с ним неактивный комплекс. Изучение механизма синтеза ИТАП-1 показало, что в регуляции его синтеза участвуют компоненты липидного спектра и инсулин. В культуре гепатоцитов человека инсулин способен стимулировать транскрипционную активность гена ИТАП-1 и увеличивать эндогенный уровень мРНК ИТАП-1 [15]. В работе на клеточной культуре адипоцитов мыши продемонстрирована активация инсулином и ТГ синтеза

ИТАП-1 на уровне транскрипции [16]. При сравнении синтеза ингибитора в различных жировых тканях выяснилось, что его синтез протекает активнее в адипоцитах висцерального жира, чем периферического [7,17]. Иными словами, при АО происходит избыточный синтез ингибитора фибринолиза, и, как результат, снижение ФЛА. Установлено увеличение экспрессии ИТАП-1 в атеросклеротических повреждениях и АБ, что подтверждает первичную роль этого адипокина в терогенном процессе [18]. В своем исследовании [19] показано, что, когда повреждение сосуда связано с активацией системы коагуляции и образованием фибрина, ИТАП-1 может проявлять атерогенные свойства, стабилизируя фибрин и обеспечивая миграцию гладкомышечных клеток к месту повреждения. Напротив, в отсутствие образования фибрина ИТАП-1 может подавлять миграцию клеток внутри стенки сосуда, ингибируя урокиназу и/или блокируя взаимодействие между клетками и витронектином во внеклеточном матриксе. Антимиграционный эффект ИТАП-1 проявляется как ингибирование интимальной гиперплазии и подавление скопления клеток в фиброзной крышке АБ. Это способствует ее разрушению [20,21]. Таким образом, ИТАП-1 участвует в дестабилизации АБ, вызывая острые клинические состояния.

В настоящем исследовании низкая ФЛА (таблицы 2, 1) была сопряжена с АО, повышенным уровнем инсулина и ТГ, а также более низким уровнем ХС ЛВП относительно других гр, что



можно объяснить с позиции приведенной выше регуляции уровня ИТАП-1. Данные, полученные при обследовании когорты пожилых москвичей, вполне согласуются с результатами других исследований, в которых сниженная ФЛА и/или высокий уровень в крови ИТАП-1 сопровождаются нарушениями в системе транспорта липидов и углеводного обмена [22,23]. Однако в настоящем исследовании показано, что при повышенной относительно нормы ФЛА у мужчин и женщин представленной выборки уровни атерогенных липидов ниже, а уровень ХС ЛВП выше, чем в гр. нормы. В гр. с гиперфибринолизом наблюдались более низкие уровни инсулина и глюкозы как свободной, так и в комплексе с гемоглобином, что может свидетельствовать об активировании углеводного обмена.

При изучении связи ФЛА с рядом клинических состояний методом логистической регрессии было показано, что у мужчин с низкой ФЛА (таблица 3, 1а), высоким уровнем ФБ и более атерогенным липидным профилем вероятность наличия АГ на 49% выше, и на 53% выше вероятность наличия ИМ, чем в гр. нормы. У женщин с гипофибринолизом и высоким уровнем ФБ (таблица 3, 1б) различий в вероятности наличия ССЗ по сравнению с женщинами с нормальным фибринолизом не обнаружено, несмотря на признаки АО, более высокое содержание в крови ТГ и низкий уровень ХС ЛВП относительно гр. с нормофибринолизом. Повышенный уровень инсулина, глюкозы и HbA1c в крови мужчин на фоне гипофибринолиза ассоциируется с более высокой вероятностью наличия СД-2 (на 94%) по сравнению с гр. нормы, в то время как у женщин с гипофибринолизом при высоком уровне инсулина не выявлено достоверных различий с гр. нормы в уровне глюкозы и HbA1c и нет различия в вероятности наличия СД-2 (таблица 3, 1а, 1б). Такое различие в риске заболеваний между полами, по-видимому, связано с тем, что для женского организма, в отличие от мужского, повышения уровня ФБ и ТГ и снижения ХС ЛВП при низкой ФЛА недостаточно для увеличения шанса наличия ССЗ. Результаты настоящего исследования подтверждают выводы других работ [4,6], где показано, что у мужчин с компонентами МС в несколько раз выше риск развития ССЗ, чем у женщин с МС. В этих работах авторы объясняют такое гендерное различие положительной ролью эстрогенов в организме женщин, т.к. обследуемые женщины находились в пременопаузальном возрасте. В настоящей работе обследовалась гр. женщин в постменопаузальном возрасте, у которых уровень в крови эстрогенов сравним с уровнем этих гормонов у мужчин, однако шанс наличия ССЗ у них тоже ниже, чем у

мужчин. По-видимому, не только эстрогены участвуют в защите женского организма от ССЗ.

Повышенная ФЛА и сниженный уровень ТГ у мужчин из гр. 3а сопряжены со снижением на 48% вероятности наличия АГ по сравнению с гр. нормы, и на 69% — СД-2 на фоне снижения показателей углеводного обмена (таблица 3, 3а). Высокая ФЛА и неатерогенный спектр липопротеинов у женщин из гр. 3б реализуется в более низком шансе наличия таких заболеваний, как АГ на 57%, ИБС на 39% в сравнении с нормой, и есть тенденция к снижению вероятности наличия стенокардии (таблица 3, 3б).

Таким образом, повышенная ФЛА ассоциируется с защитным действием у женщин относительно наличия ССЗ. Возможно, свой положительный вклад у женщин вносит и более высокий уровень ХС ЛВП [6] при гиперфибринолизе. Более низкие показатели углеводного обмена у женщин этой гр. (сравнимые с показателями у мужчин 3 гр.) не отразились на вероятности наличия заболевания СД-2 по сравнению с гр. нормы (таблица 3, 3б и 2б): возможно, при гиперфибринолизе снижение уровня показателей углеводного обмена не достигают у женщин уровня, необходимого для снижения шанса наличия СД-2.

## Заключение

В когорте москвичей > 55 лет были выявлены различия взаимосвязи ФЛА с шансом наличия ССЗ и СД-2 у мужчин и женщин. При низкой ФЛА только у мужчин повышен шанс наличия таких заболеваний, как АГ, ИМ и СД-2. Женщины при сходных с мужчинами ФР более устойчивы к ССЗ. Ни снижение, ни повышение ФЛА относительно нормы не оказало существенного влияния на шансы наличия СД-2 у женщин.

На основании изложенного материала можно заключить, что высокая ФЛА у пожилых людей выполняет защитную функцию по отношению к заболеваниям, связанным с атеротромбозом, как у мужчин, так и у женщин. У мужчин при гиперфибринолизе снижается вероятность наличия АГ и СД-2, а у женщин — вероятность наличия АГ, ИБС и стенокардии.

**Благодарности:** авторы благодарят старших научных сотрудников О.А. Литинскую и Н.Г. Гуманову за определение показателей липидного спектра и уровня инсулина.

Настоящее исследование выполнено в рамках гранта Национального Института старения США (грант № R 01 AG 026786).

## Литература

1. Borisoff J, Spronk H, ten Cate H. The hemostasis system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1746-60.
2. Juhan-Vague I, Collen D. On the role of coagulation and fibrinolysis in atherosclerosis. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 427-38.
3. Borisoff J, Heeneman S, Kilinc E, et al. Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation* 2010; 122(8): 821-30.
4. Novelletto BF, Guzzinati S, Avogaro A. Prevalence of metabolic syndrome and its relationship with clinically prevalent cardiovascular disease in the Veneto region, Northeastern Italy. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10(1): 56-62.
5. Rudnicka AR, Rumley A, Whincup PH, et al. Sex Differences in the Relationship between inflammatory and haemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 birth cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9(12): 2337-44.
6. Scialo M. Cardiovascular risk factors and prevention in women: similarities and differences. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2(2): 125-41.
7. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Weickert MO. Gender differences in the metabolic syndrome and their role for cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2006; 95(3): 136-47.
8. Metelskaya VA, Shkolnikova MA, Shalnova SA, et al. Prevalence, components, and correlates of metabolic syndrome among elderly Muscovites. *Arch Gerontol Geriatr* 2011; doi:10.1016/j.archger.2011.09.005.
9. Ratnikova LA, Metelskaya VA, Shalnova SA, et al. Relationship between activity of fibrinolysis, parameters of lipid spectrum and carbohydrate metabolism. *Kardiologiya* 2010; 2: 45-50. Russian (Ратникова Л.А., Метельская В.А., Шальнова С.А. Взаимосвязь между активностью фибринолиза, показателями липидного состава крови и углеводного обмена. *Кардиология* 2010; 2: 45-50.
10. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov V, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293-313.
11. Clinical laboratory analytics. Ed. Menshikov V.V. Moscow. "Labpress" 2000, v. III, p 317. Russian (Клиническая лабораторная аналитика. Под ред. Меньшикова В.В., М «Лабпресс» 2000; т. III: 317 с).
12. Cesari M, Pahor M, Incalzi R. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor Linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(5): e72-91.
13. Juhan-Vague I, Vague P, Alessi MC, et al. Relationships between plasma insulin, triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes Metab* 1987; 13 (3/2): 331-6.
14. Urano T, Sumiyoshi K, Takada Y, Takada A. PAI-1 plays an important role in the expression of t-PA activity in the euglobulin clot lysis by controlling the concentration of free t-PA. *Thromb Haemost* 1991; 66 (4): 474-8.
15. Okazaki M, Iwasaki Y, He Jing, et al. Insulin enhancement of cytokine-induced coagulation/Inflammation-related gene transcription in hepatocytes. *Endocr J* 2008; 55 (6): 967-75.
16. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H. Effects of metabolic risk factors on production of plasminogen activator inhibitor-1 and adiponectin by adipocytes. *Circ J* 2008; 72: 844-6.
17. Juhan-Vague I, Alessi M. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 656-60.
18. Olofsson BO, Dahlen G, Nilsson TK. Evidence for increased levels of plasminogen activator in plasma of patients with angiographically verified coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989; 10: 77-82.
19. Fay WP, Garg N, Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1231-7.
20. Schneider DJ, Hayes M, Wadsworth M, et al. Attenuation of neointimal vascular smooth muscle cellularity in atheroma by plasminogen activator inhibitor type 1(PAI-1). *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 1091-2103.
21. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor type 1 and vasculopathy. A reconcilable paradox. *Circulation* 1999; 99: 2496-8.
22. Rocha E, Paramo JA. The relationship between impaired fibrinolysis and coronary heart disease: role for PAI-1. *Fibrinolysis* 1994; 8: 294-303.
23. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1575-9.