

А. Ю. Муратова [A. Y. Muratova]
Т. П. Бондарь [T. P. Bondar]

УДК 618.3–06:
616–008.6

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННЫХ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ ПОЛИМОРФИЗМ А² ГЕНА СУБЪЕДИНИЦ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ГЛИКОПРОТЕИНА ПЬ/ША

THE CORRELATION OF IMMUNE AND HEMOSTATIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH GENE POLYMORPHISM A² RECEPTOR SUBUNITS PLATELET GLYCOPROTEIN ПЬ/ША

В статье представлены результаты обследования 226 женщин с неосложненным течением беременности и проявлениями тромбофилии, имеющих генетический дефект рецепторов тромбоцитов. Выявлено усиление цитокиновых реакций, активизация тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Установлена взаимосвязь между иммунными и гемостазиологическими параметрами.

The article presents the results of a survey 226 women with uncomplicated pregnancy and manifestations of thrombophilia with a genetic defect of platelet receptors. Revealed amplification of cytokine responses, activation of platelet and plasma hemostasis. The relationship between immune and hemostasis parameters.

Ключевые слова: гемостаз, полиморфизм генов, провоспалительные цитокины, тромбофилия.

Key words: hemostasis, gene polymorphism, proinflammatory cytokines, thrombophilia

Тромбофилии (ТФ), связанные с дефектами генов системы гемостаза считаются сегодня одними из основных инициирующих моментов развития таких типичных акушерских осложнений, как невынашивание беременности, синдром потери плода, задержка внутриутробного развития плода, гестоз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [1, 8].

Наследственные тромбоцитарные ТФ могут быть связаны с мутацией в гене гликопротеина ПЬ/ША (GP ПЬ/ША). Рецепторный комплекс GP ПЬ/ША является главным среди всех рецепторов тромбоцитов (Тр) и входит в состав группы цитоадгезинов [4, 6].

В последнее время в научной литературе появились противоречивые сведения об ассоциации наличия полиморфизма гена субъединиц рецепторов Тр GP ПЬ/ША с развитием типичных акушерских осложнений [1, 3].

Тромбофилитические осложнения беременности и родов в настоящее время рассматриваются с позиции развития синдрома полиорганной недостаточности, в основе которого лежит системная воспалительная реакция, характеризующаяся активированием макрофагов, фагоцитов, эндотелиальных клеток, гранулоцитов и Тр [2, 10]. Результатом престаимуляции макрофагов является повышение уровня цитокинов, которые являются связующим звеном между иммунной системой, гемопоэзом, системой гемостаза, ангиогенезом и факторами неспецифической резистентности организма [7, 9].

Представленные механизмы взаимосвязи коагуляции, ангиопатии и системной воспалительной реакции с позиций современных представлений и их нарушение у пациенток с генетической ТФ не исследованы. Дефекты гена GP ПЬ/ША приводят к усилению функциональных свойств Тр, способствуют повышению тромбогенных свойств эндотелия [5].

Цель исследования – оценка иммунных нарушений у беременных женщин с наличием генетического полиморфизма А² гена субъединиц рецепторов Тр GP ПЬ/ША и установление взаимосвязей с параметрами гемостаза.

Материалы и методы исследования. Обследовано 226 женщин в III триместре беременности, находящихся на лечении в акушерском отделении патологии беременности городской больницы г. Ставрополя. Возраст пациенток колебался от 20 до 35 лет, в среднем 25,2±0,6 лет. Из них 59 имели различные акушерские осложнения, ассоциированные с ТФ, у 152 женщин беременность протекала без особенностей. Взятие крови проводилось с согласия лечащего врача при соблюдении правил преаналитического этапа исследования.

Все обследованные были разделены на следующие группы:

I – женщины с физиологическим течением беременности, носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP ПЬ/ША (P1^{A1}/P1^{A1}) (n=128) – контрольная группа;

II – здоровые беременные с гетерозиготным вариантом мутации (P1^{A1}/P1^{A2}) (n=24);

III – пациентки с ТФ и гетерозиготным полиморфизмом (P1^{A1}/P1^{A2}) (n=35);

IV – пациентки с ТФ и гомозиготным полиморфизмом P1^{A2}/P1^{A2} (n=39).

Из исследования были исключены пациентки с другими подтвержденными мутациями генов системы гемостаза.

Определение генотипа по полиморфизму P1^{A1}/P1^{A2} проводили амплификационно-рестрикционным методом. Выделение ДНК осуществляли сорбционным методом при помощи набора «ДНК-сорб Б». Амплификационные смеси готовили на основе универсального набора реактивов и препаратов для ПЦР «Ампли Сенс-200-1» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Праймеры были синтезированы в ООО «Литех» в соответствии с последовательностями описанными *Vojesen S.E. et al., 2000 [5]*. Для оценки эффекторного влияния на эндотелий посредников системной активации гемостаза исследовали уровень провоспалительных цитокинов интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) иммуноферментным методом со специфическими антителами с последующим измерением интенсивности окрашивания при длине волны 450 нм. Количественные показатели Тр определялись с помощью автоматического гематологического анализатора «Advia 2120 i» фирмы «Siemens» (Германия). Анализировали 4 тромбоцитарных параметра: PLT – общее количество Тр в периферической крови и тромбоцитарные индексы (MPV, PCT, PDW). Исследование функциональной активности Тр проводили в богатой Тр плазме методом *Born G.V.R.* с графической регистрацией на лазерном агрегометре БИОЛА LA-23 (Россия). В качестве индукторов использовали АДФ (200 мкМ), коллаген (0,2 мг/мл), ристоцетин (5 мкМ/мл). Для исследования морфометрических параметров Тр в мазках крови использовали компьютерную морфометрическую установку МЕКОС-Ц (ЗАО «Медицинские компьютерные системы» г. Москва). В ходе исследования анализировали следующие геометрические и цветояркие характеристики Тр: площадь клетки, диаметр клетки, фактор формы, доля синего и красного цвета в препарате, индекс омоложения Тр (ИОТр). Показатели плазменного гемостаза исследовались на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACLTOP фирмы InstrumentationLaboratory (США). Для оценки состояния плазменно-коагуляционного звена гемостаза у обследуемых групп пациенток были исследованы такие показатели как АЧТВ по Саен, протромбиновый индекс (ПТИ) по Quick с тромбопластином, концентрация фибриногена в плазме по методу Клаусса, определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым методом, количественно.

Степень достоверности различий изучаемых показателей определялась по критерию t-Стьюдента, уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При проведении сравнительного анализа данных, у пациенток с ТФ установлено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровней провоспалительных цитокинов в сравнении с показателями здоровых женщин I группы. В группе женщин с ТФ и гомозиготным дефектом в гене субъединиц рецепторов Тр GP1Ib/IIIa P1^{A2}/P1^{A2} выявлены наиболее выраженные изменения цитокинового статуса. У здоровых женщин с полиморфизмом P1^{A1}/P1^{A2} также отмечено повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, но степень достоверности была ниже ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Иммунные показатели в группах обследуемых женщин ($X \pm m$; $p \leq 0,05$)

Показатели, единицы измерения	Группы беременных женщин			
	1 (n=128)	2 (n=24)	4 (n=35)	5 (n=39)
ИЛ-6, пг/мл	6,21±0,17	7,33±0,11*	9,62±0,24*	12,31±0,25*
ИЛ-8, пг/мл	5,42±0,18	6,15±0,12*	9,37±0,25*	11,62±0,24*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с I группой пациенток.

Полученный фактический материал свидетельствует о том, что у пациенток с ТФ и полиморфизмом A² происходит усиление цитокиновых реакций, что свидетельствует о комплексном характере иммунных и гемостазиологических расстройств. Выявление достоверных изменений показателей у здоровых беременных женщин II группы показывает влияние полиморфизма A² на развитие признаков системного воспаления даже без наличия клинических проявлений ТФ, что может свидетельствовать о высокой чувствительности этих показателей к наличию генетического дефекта.

С целью оценки влияния генетического полиморфизма GP 1Ib/IIIa на состояние системы гемостаза проводили исследование общего количества Тр в периферической крови (PLT) и тромбоцитарных индексов (MPV, PCT, PDW), агрегационной активности Тр, показателей морфометрического анализа и плазменного компонента гемостаза. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение показателей гемостаза в группах обследуемых женщин ($X \pm m$; $p \leq 0,05$)

Показатели, единицы измерения	Группы беременных женщин			
	I (n=128)	II (n=24)	III (n=35)	IV (n=39)
PLT, 10 ⁹ /л	265,7±7,6	271,8±7,9	289,8±11,8	234,1±12,3*
MPV, фл	9,2±0,18	9,5±0,20	10,9±0,25*	11,2±0,27*
PCT, %	0,25±0,008	0,24±0,008	0,25±0,007	0,25±0,008
PDW, %	16,9±0,17	16,8±0,18	18,2±0,17*	18,4±0,17*
Агрегация с АДФ, %	46,0±0,69	51,1±1,71*	78,4±2,97*	79,4±3,68*
Агрегация с коллагеном, %	42,0±0,83	45,0±1,96	65,3±2,74*	68,0±2,77*
Агрегация с ристоцетином, %	47,5±0,74	51,2±1,82	86,3±2,36*	89,1±2,11*
Средний диаметр Тр, мкм	2,24±0,10	2,31±0,15	2,66±0,13*	2,81±0,12*
Площадь Тр, мкм ²	3,65±0,41	3,96±0,44	5,48±0,44*	6,33±0,44*
Фактор формы, у.е.	12,8±0,15	13,5±0,17*	15,12±0,17*	16,18±0,18*
Доля синего цвета, у.е.	0,32±0,002	0,37±0,007*	0,45±0,007*	0,52±0,007*
Доля красного цвета, у.е.	0,42±0,002	0,39±0,007*	0,34±0,007*	0,31±0,007*
ИОТр, у.е	0,76±0,005	0,94±0,07*	1,32±0,07*	1,67±0,11*
Фибриноген, г/л	4,8±0,24	4,9±0,25	5,2±0,27	5,8±0,31*
АЧТВ, с	26,1±0,38	25,0±0,36*	24,1±0,55*	24,5±0,69*
ПТИ, %	107,5±2,68	107,6±2,71	115,1±2,63*	119,5±2,9*
РФМК, мкг/мл	4,5±0,21	4,4±0,24	5,9±0,37*	6,5±0,43*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с I группой пациенток.

При проведении сравнительного анализа данных количественных параметров Тр установлено, что у женщин без клинических проявлений ТФ (I и II группы) показатели количества Тр и тромбоцитарные индексы практически не отличались между собой. У пациенток с ТФ, имеющих гетерозиготный вариант полиморфизма (P1^{A1}/P1^{A2}) – группа III, выявлено достоверное изменение показателей MPV и PDW, которые составили в среднем 10,9 фл и 18,2 %, соответственно ($p \leq 0,01$). У пациенток с гомозиготным вариантом мутации гена рецепторов Тр GP IIb/IIIa (P1^{A2}/P1^{A2}) наиболее выражены изменения количественных показателей Тр. Отмечается достоверное ($p \leq 0,05$) снижение количества Тр в периферической крови ($234,1 \pm 12,3 \cdot 10^9$ /л, $p \leq 0,05$), увеличение среднего объема Тр ($11,2 \pm 0,27$ фл) и показателя анизоцитоза Тр ($18,4 \pm 0,16$ %) в сравнении с данными здоровых родильниц ($p \leq 0,001$) I группы.

Анализ данных агрегатограмм показал, что группах здоровых родильниц достоверно отличалась агрегация, индуцированная АДФ ($p \leq 0,01$) и имела тенденция к увеличению степени агрегации с коллагеном и ристоцетином в группе женщин, имеющих гетерозиготную мутацию в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa. У пациенток с ТФ и полиморфизмом гена рецепторов Тр GP IIb/IIIa P1^{A1}/P1^{A2} отмечалось усиление агрегации Трс АДФ на 66 %, с ристоцетином на 81 % и коллагеном на 55 %, в сравнении с показателями здоровых женщин с нормальным генотипом. В группе женщин с полиморфизмом P1^{A2}/P1^{A2} агрегационная активность, индуцированная АДФ, ристоцетином и коллагеном, в указанных концентрациях, была выше на 68 %, 87 % и 61 %, соответственно.

При анализе морфометрических показателей Тр здоровых женщин выявлено увеличение функциональной активности Тр в группе II, о чем свидетельствует достоверное ($p \leq 0,001$) повышение показателя фактора формы. Кроме того наблюдалось увеличение количества молодых Тр, что проявлялось в увеличении доли синего и уменьшении доли красного цвета в препарате. ИОТр достоверно был выше в группе II и составлял 0,94 у.е. (в I группе – 0,76 у.е.), что отражает активацию Тр у пациенток, имеющих полиморфизм P1^{A1}/P1^{A2} по сравнению с женщинами с нормальным генотипом. Наблюдалась тенденция к увеличению показателей диаметра и площади Тр в группах здоровых беременных женщин. У пациенток с клиническими проявлениями ТФ достоверно ($p \leq 0,001$) были увеличены средний диаметр Тр, площадь клетки, фактор формы и ИОТр. Наиболее ярко все геометрические и цветояркие параметры изменялись у пациенток с клиническими проявлениями ТФ и гомозиготным вариантом полиморфизма (P1^{A2}/P1^{A2}). При этом разница между средним диаметром Тр, выраженная в процентах, между пациентками группы IV и здоровыми женщинами I группы составила 25,4 %, между показателями площади Тр – 73,4 %, фактора формы – 26,4 %. У пациенток с полиморфизмом P1^{A1}/P1^{A2} диаметр клеток был больше на 18,7 %, фактор формы – на 18,1 %, а площадь Тр увеличена на 50,9 %. Оценку интенсивности «омоложения» Тр проводили по степени изменения ИОТр. По-

явление молодых Тр выявлено во всех группах женщин с клиническими проявлениями ТФ, но в наибольшей степени – у пациенток с гомозиготной мутацией (1,67 у. е.).

При проведении сравнительного анализа показателей плазменного звена гемостаза здоровых беременных женщин (I и II группы) установлено, что их показатели существенно не отличаются между собой. Однако, у пациенток, имеющих полиморфизм P1A1/P1A2 гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa, отмечено усиление активности внутреннего механизма свертывания крови, что нашло отражение в достоверном ($p \leq 0,05$) укорочении АЧТВ. У женщин с генетической ТФ выявлено незначительное увеличение концентрации фибриногена в группе пациенток, имеющих гетерозиготный полиморфизм. Однако достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение этого показателя отмечалось в IV группе женщин с гомозиготным вариантом полиморфизма гена рецепторов Тр GP IIb/IIIa (P1^{A2}/P1^{A2}). У женщин с клиническими проявлениями ТФ выявлено усиление активности внешнего и внутреннего путей образования протромбиназы. У пациенток с генотипом P1^{A1}/P1^{A2} ПТИ был увеличен до 115,1 %, а АЧТВ укорочено до 24,1 с. А у пациенток с полиморфизмом P1^{A2}/P1^{A2} – до 119,5 % и 34,5 с, соответственно.

У здоровых женщин не установлено различий уровня РФМК, однако у пациенток с ТФ, имеющих гетерозиготный и гомозиготный полиморфизм в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa, этот показатель достоверно ($p \leq 0,05$) отличался на 31 % и 44 %, соответственно в сравнении с данными здоровых женщин.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа полученных данных выявлено, что количественные показатели Тр у женщин без клинических проявлений ТФ достоверно не отличались между собой. В группе с гетерозиготной мутацией в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa установлено достоверное ($p \leq 0,01$) усиление агрегации с АДФ. При анализе морфометрических показателей Тр, выявлено достоверное ($p \leq 0,001$) увеличение молодых форм, усиление образования псевдоподий и насыщенности Тр гранулами в группе пациенток, имеющих полиморфизм P1^{A1}/P1^{A2}, по сравнению с женщинами с нормальным генотипом, что косвенно свидетельствует об усилении их функциональной активности. Критерием активизации тромбоцитарного компонента гемостаза у здоровых женщин и наличием полиморфизма P1^{A2} являются показатели морфометрии и агрегации с АДФ, как наиболее чувствительные. Анализ данных плазменного гемостаза здоровых женщин указывает на активизацию внутреннего пути свертывания крови пациенток с гетерозиготной мутацией в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa в сравнении с пациентками, имеющими генотип P1^{A1}/P1^{A1}.

Оценка состояние гемостаза у женщин с ТФ показала, что все количественные тромбоцитарные показатели не выходят за рамки референсных границ, но отмечается достоверное ($p \leq 0,001$) снижение количества Тр у женщин с генотипом P1^{A2}/P1^{A2}, увеличение среднего объема Тр, и показателя анизоцитоза. Выявлено повышение степени и скорости агрегации Тр со всеми индукторами, а также усиление образования псевдоподий и появление молодых клеток по данным морфометрического анализа. При этом наиболее выраженные изменения показателей отмечены в группе пациенток с полиморфизмом P1^{A2}/P1^{A2}. Таким образом, наличие у пациенток дефекта в гене рецептора Тр GP IIb/IIIa приводит к гиперагрегации Тр, выявленной при оценке их функциональных свойств. Это могло способствовать развитию гиперкоагуляции и появлению тромбоцитарных осложнений. При проведении сравнительного анализа данных исследования плазменного звена гемостаза женщин с ТФ выявлены изменения показателей коагуляционного гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией и тромбинемией.

Сопоставление изменений цитокинового статуса у пациенток с ТФ с характером и выраженностью изменений показателей гемостаза привело нас к выводу о влиянии вышеуказанных расстройств на развитие коагуляционных нарушений у женщин с полиморфизмом A².

Для подтверждения этого нами проведен корреляционный анализ иммунных и гемостазиологических показателей у пациенток с ТФ и наличием полиморфизма A².

Таблица 3

Корреляционная зависимость уровня провоспалительных цитокинов и гемостазиологических показателей у пациенток с тромбофилией

ИЛ-6	MPV	R=0,52
	PDW	R=0,34
	Агрегация с АДФ	R=0,63
	Фактор формы Тр	R=0,57
	АЧТВ	R=0,43
	РФМК	R=0,52
ИЛ-8	Агрегация с АДФ	R=0,34
	Фактор формы Тр	R=0,46
	Доля синего цвета в пр	R=0,34
	АЧТВ	R=0,36
	РФМК	R=0,45

Выявлена зависимость параметров плазменного и тромбоцитарного гемостаза от выраженности иммунных нарушений у женщин с ТФ, имеющих полиморфизм A^2 в гене рецептора GP IIb/IIIa, что подтверждается значимыми корреляционными связями между иммунными и гемостазиологическими показателями.

Наличие воспалительного компонента у женщин с полиморфизмом A^2 верифицировано повышенными уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8. Отмечена корреляционная связь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и увеличение среднего объема Тр и показателя анизоцитоза, а также с усилением функциональной активности Тр (наиболее сильная с повышением ИЛ-6 и повышением агрегации с АДФ $R=0,63$, а также с увеличением фактора формы Тр $R=0,57$). Кроме того, отмечена положительная корреляционная зависимость повышения цитокинового статуса с увеличением уровня тромбинемии и усилением внутреннего пути образования протромбиназы (таблица 3).

Таким образом, на основании корреляционного анализа выявлена зависимость параметров плазменного и тромбоцитарного гемостаза от выраженности иммунных реакций у женщин с ТФ, имеющих полиморфизм A^2 в гене рецептора GP IIb/IIIa, что подтверждается значимыми корреляционными связями между иммунными и гемостазиологическими показателями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. и др. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук.для врачей. М.: ООО «Мед.информ. агенст.», 2007. 1064 с.
2. Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. СПб.: Изд. Н-Л, 2005. 32 с.
3. Муратова А. Ю., Бондарь Т. П. Влияние полиморфизма гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa на изменение показателей плазменного гемостаза в раннем послеродовом периоде // Фунд. иссл.-я. 2014. № 7. Ч.3. С. 544-548.
4. Хаспекова С. Г. и др. Вариации содержания гликопротеина IIb-IIIa (альфа IIb/бета3 интегрин) у здоровых доноров. Влияние на агрегационную активность тромбоцитов и эффективность действия аспирина // Биомедицинская химия: научно-практический журнал / НИИ биомедицинской химии РАМН (Москва). 2008. Том 54. № 3. С. 361-371.
5. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P. et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa $P1^{A2}/P1^{A2}$ Homozygosity Associated With Risk of Ischemic Cardiovascular Disease and Myocardial Infarction in Young Men // Journal of the American College of Cardiology. 2003. Vol. 42. No 4. P. 661-667.
6. Frey U. H., Aral N., Muller N., Siffert W. Cooperative effect of GNB3 825OT and GPIIIaPL(A) polymorphisms in enhanced platelet aggregation. Thromb. Res. 2003. № 109 (5-6). P. 279-286.
7. Jeffrey S. Gilbert. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction // Am. j. physiol. heart. circ. Physiol. 2008. № 294. P. 541-550.
8. Levine J. S., Branch D. W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome // N. engl. j. med. 2002. № 346(10). P. 752-763.
9. Mutter W. P., Karumanchi S. A. Molecular mechanisms of preeclampsia // Microvasc res. 2008. Vol. 75. № 1. P. 1-8.
10. Patil S. B., Kodliwadmth M. V., Kodliwadmth S. M. Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy-induced hypertension // Taiwan J. obstetgynec. 2006. Vol. 45. № 3. Pt. 1. P. 89-200.

REFERENCES

1. Makatsariya A. D., Bitsadze V. O. i dr. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoy klinike: Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy i strategiya profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhneniy: Ruk.dlya vrachey. M.: ООО «Med.inform. agenst.», 2007. 1064 s.
2. Mozgovaya E. V., Malysheva O. V., Ivashchenko T. E. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya pri gestoze. Patogenez, geneticheskaya predraspolozhennost', diagnostika i profilaktika. SPb.: Izd. N-L, 2005. 32 s.
3. Muratova A. Yu., Bondar' T. P. Vliyanie polimorfizma gena sub«edinit retseptorov trombositov glikoproteina IIb/IIIa na izmenenie pokazateley plazmennogo gemostaza v rannem poslerodovom periode// Fund. issl.-ya. 2014. № 7. Ch.3. S. 544-548.
4. Khaspekova S. G. i dr. Variatsii soderzhaniya glikoproteina IIb-IIIa (al'faIIb/beta3 integrina) u zdorovykh donorov. Vliyanie na agregatsionnyu aktivnost' trombositov i effektivnost' deystviya aspirina // Biomeditsinskaya khimiya: nauchno-prakticheskiy zhurnal / NII biomeditsinskoy khimii RAMN (Moskva). 2008. Tom 54. № 3 . S. 361-371.
5. Bojesen S. E., Juul K., Schnohr P. et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa $P1^{A2}/P1^{A2}$ Homozygosity Associated With Risk of Ischemic Cardiovascular Disease and Myocardial Infarction in Young Men // Journal of the American College of Cardiology. 2003. Vol. 42. No 4. P. 661-667.
6. Frey U. H., Aral N., Muller N., Siffert W. Cooperative effect of GNB3 825OT and GPIIIaPL(A) polymorphisms in enhanced platelet aggregation. Thromb. Res. 2003. № 109 (5-6). R. 279-286.
7. Jeffrey S. Gilbert. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: Linking placental ischemia with endothelial dysfunction // Am. j. physiol. heart. circ. Physiol. 2008. № 294. R. 541-550.
8. Levine J. S., Branch D. W., Rauch J. The antiphospholipid syndrome // N. engl. j. med. 2002. № 346(10). P. 752-763.
9. Mutter W. P., Karumanchi S. A. Molecular mechanisms of preeclampsia // Microvasc res. 2008. Vol. 75. № 1. R. 1-8.
10. Patil S. B., Kodliwadmth M. V., Kodliwadmth S. M. Role of lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in pregnancy-induced hypertension // Taiwan J. obstetgynec. 2006. Vol. 45. № 3. Pt. 1. R. 89-200.

ОБ АВТОРАХ

Муратова Анна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации; Институт живых систем ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», 355000, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, корпус 3; т. +79624549042; E-mail: anna.murato@yandex. ru

Muratova Anna Yurievna, Associate Professor, Department of Medical Biochemistry, Clinical Laboratory Diagnostics and Pharmacy; Institute FGAOU Living Systems Institute, «North-Caucasus Federal University» 355000, Stavropol, st. Pushkin 1, block 3; t. +79624549042; E-mail: anna.murato@yandex. ru

Бондарь Татьяна Петровна, доктор медицинских наук; профессор, заведующая кафедрой биотехнологии и клинической биохимии; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» 355000, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; т.+79624994553; E-mail: tatiana_bond_st@mail.ru

Bondar Tatiana Petrovna, Professor, Head of the Department of Clinical Biochemistry and Biotechnology; FGBOU «Stavropol State Medical University» 355000, Stavropol, st. Peace, 310; t.+79624994553; E-mail: tatiana_bond_st@mail.ru

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУННЫХ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
У ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ ПОЛИМОРФИЗМ А2ГЕНА СУБЪЕДИНИЦ РЕЦЕПТОРОВ
ТРОМБОЦИТОВ ГЛИКОПРОТЕИНА IIb/IIIa**

А. Ю. Муратова, Т. П. Бондарь

У пациенток с полиморфизм А² гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa отмечается усиление цитокиновых реакций, увеличение геометрических параметров тромбоцитов, усиление их функциональной активности и появление молодых клеток в периферической крови, а также выявлены изменения показателей плазменного гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией и тромбинемией. Установлена корреляционная зависимость параметров гемостаза от выраженности цитокиновых реакций у женщин с тромбофилией, имеющих полиморфизм А² в гене субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеине IIb/IIIa.

**CORRELATION OF IMMUNE AND HEMOSTATIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH GENE
POLYMORPHISM A2 RECEPTOR SUBUNITS PLATELET GLYCOPROTEIN IIb/IIIa**

A. Y. Muratova, T. P. Bondar

Patients with the gene polymorphism of the A² subunit of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor is marked increase in cytokine responses, increasing the geometric parameters of platelets, increasing their functional activity and the emergence of new cells in the peripheral blood, as well as indicators of change identified plasma hemostasis, characterized by hypercoagulability and thrombinemia. Correlation dependence hemostasis parameters on the severity of cytokine responses in women with thrombophilia with a polymorphism in the platelet.