

Гамыркина Д.Р.¹, Воробьева Н.А.^{1,2}**Влияние некоторых генетических полиморфизмов на уровень фибриногена на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов**¹ГБОУ ВПО Северный ГМУ Минздрава России, г. Архангельск²Северный филиал Гематологического научного центра Минздрава России, г. АрхангельскGamyrkina D.R.¹, Vorobyeva N.A.^{1,2}**The impact of some genetic polymorphisms on the fibrinogen level among women taking combined oral contraceptives**¹Northern State Medical University, Arkhangelsk²Northern Branch of the Hematology Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, Arkhangelsk**Abstract**

There are many factors to influence on the level of fibrinogen: heredity, gender, age, smoking, taking medications containing estrogen. As the results of our study, taking COC has no significant effect on the level of fibrinogen. The genetic polymorphisms that increase the level of fibrinogen within the reference value: homozygous form polymorphisms fibrinogen, platelet receptor GP IIb/IIIa and MTHFR.

Keywords: level of fibrinogen, combined oral contraceptives, genetic polymorphisms

Ключевые слова: генетический полиморфизм, фибриноген, комбинированные оральные контрацептивы

Фибриноген занимает исключительное положение в механизме свертывания крови, так как представляет собой единственный субстрат, из которого под действием тромбина возникает волокнистая сеть фибрина – материальная основа сгустка, предупреждающего потерю крови.

На уровень фибриногена может оказывать влияние целый ряд факторов, таких как наследственность, пол, возраст, курение, прием препаратов, содержащих эстрогены. По данным отдельных исследований, прием КОК приводит к патологическим сдвигам в физиологии системы гемостаза, свидетельствующим о тенденции к развитию гиперкоагуляции на фоне одновременного компенсаторного усиления активности фибринолиза. Также на сегодняшний день изучено несколько десятков генетических полиморфизмов, носительство которых ассоциировано с развитием протромботических сдвигов в системе гемостаза и/или риском развития тромбоза.

Цель исследования: изучить влияние некоторых генетических полиморфизмов на уровень фибриногена в крови на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов.

Материал и методы

Проведено поперечное клинико-лабораторное исследование, в котором приняли участие 100 женщин в возрасте 29,0 (23,3–35,0) лет. В зависимости от приема КОК женщины были разделены на две равные группы (по 50 человек). В ходе исследования был определен уровень фибриногена хронометрическим методом по Клаусу в цитратной бедной тромбоцитами плазме. Также были проанализированы данные молекулярно-генетического исследования семи полиморфизмов, обуславливающих склонность к состоянию гиперкоагуляции: гены, кодирующие компоненты плазменного звена гемостаза: фактор I –455 G/A, фактор II 20210 G/A (мутация протромбина) свертывания крови, фактор V 1691 G/A (мутация Лейдена) свертывания крови, а также PAI-1 –675 4G/5G; гены, кодирующие компоненты тромбоцитарных рецепторов, участвующих в процессах адгезии и агрегации тромбоцитов – GpIIb/IIIa 1565 T/C; гены компонентов, вовлеченных в патогенез эндотелиальной дисфункции – MTHFR 677 C/T. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 19.0 for Windows. Для выявления влияния независимых факторов на показатели системы гемостаза был использован метод линейной регрессии (однофакторный и многофакторный анализ).

Результаты

Статистически значимых различий обнаружено не было, но важно отметить следующие тенденции. Как однофакторный, так и многофакторный анализ показали тенденцию к увеличению уровня фибриногена у носителей гомозиготы в гене фибриногена (уровни значимости близки к статистически значимым $p=0,065$ и $0,058$ в однофакторном и многофакторном анализе соответственно), что вполне логично, так как наличие аллеля -455A сопровождается повышенной экспрессией гена, и как следствие, увеличением концентрации фибриногена. Достаточно высокие значения регрессионных коэффициентов, а также уровни, близкие к статистически значимым в однофакторном анализе были получены при наличии гомозиготы в гене GpIIIa/IIb 1565 T/C ($B=0,50$; $p=0,067$) и гомозиготы в гене MTHFR 677 C/T ($B=0,46$; $p=0,061$). Рецепторный комплекс GpIIb/IIIa является главным среди всех рецепторов тромбоцитов, и обеспечивает взаимодействие в первую очередь с фибриногеном. Гомозиготная форма полиморфизма MTHFR вызывает состояние гипергомоцистеинемии. При гипергомоцистеинемии обнаружено влияние на коагуляционный каскад, на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза, а также нарушение нормального баланса окислительно-восстановительных реакций и повреждение сосудистой стенки. Также важно отметить, что все три полиморфизма являются гомозиготными формами, влияние которых на склонность к состоянию тромбофилии, по результатам исследований, зачастую на порядок выше по сравнению с гетерозиготными формами.

Статистически значимого влияния КОК на уровень фибриногена также не обнаружено и полученные результаты находятся в пределах референтных значений, что согласуется с данными последних исследований.

Данное исследование выполнено при поддержке гранта «Молодые учёные Поморья».