

УДК

<http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-74-83>

МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗА-9 И ТРОМБИН КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА В УСЛОВИЯХ ТРАНСШИРОТНОГО МОРСКОГО РЕЙСА В АРКТИКЕ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н. А. Воробьева*, А. И. Воробьева, М. И. Кашеварова

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Трудовая деятельность человека в Арктике проходит в тяжелых климатических условиях, связанных с охлаждением, перепадами атмосферного давления, высокой влажностью, фотопериодичностью, пониженным содержанием кислорода в воздухе. Ранним патофизиологическим признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний является эндотелиальная дисфункция.

ЦЕЛЬ. Анализ динамики уровня металлопротеиназы-9 и активности тромбина как предикторов развития атеросклероза у моряков в условиях транширотного морского рейса в Арктике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Выполнено проспективное клинико-лабораторное исследование членов экипажа во время комплексной морской научной-исследовательской экспедиции «Трансарктика-2019». Проведено клинико-лабораторное исследование уровня металлопротеиназы-9 (твердофазный иммуноферментный метод), коагулологический анализ параметров теста генерации тромбина, а также ультразвуковой доплерографии толщины комплекса интима-медиа (КИМ). Статистическая обработка данных выполнена с использованием методов описательной и аналитической статистики в программе StataCorp Stata 14.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Отмечено статистически значимое повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) у моряков после экспедиции, связь между уровнем ММП-9, показателями теста генерации тромбина (lag time, мин; $p = 0,0190$), tPeak ($p = 0,0177$), Peak ($p = 0,0217$) и утолщением КИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ. Уровень ММП-9 может быть предиктором развития раннего атеросклероза и нестабильности атеросклеротических бляшек, а также фактором риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Связь ММП-9 с кинетикой тромбина (одного из регуляторов антитромботического состояния эндотелия) в условиях транширотного рейса у моряков указывает на формирование готовности к протромботическим событиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, в Арктике в условиях хронического оксидативного стресса, способствующих прогрессированию развития дисфункции эндотелия при наличии внешних факторов риска, повышается вероятность прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и, как следствие, развитие сосудистых событий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, атеросклероз, Арктика, дисфункция эндотелия, комплекс интима-медиа, тромбин, металлопротеиназа-9, моряки

*Для корреспонденции: Воробьева Надежда Александровна, e-mail: nadejdav0@gmail.com

*For correspondence: Nadezda A. Vorobyeva, e-mail: nadejdav0@gmail.com

Для цитирования: Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Кашеварова М.И. Металлопротеиназа-9 и тромбин как предикторы развития атеросклероза в условиях транширотного морского рейса в Арктике: проспективное исследование // *Морская медицина*. 2023. Т. 9, № 3. С. 74-83, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-74-83>.

For citation: Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Kashevarova M.I. Endothelial dysfunction as predictor of atherosclerosis during a translatitudinal sea voyage in the Arctic: prospective study // *Marine medicine*. 2022. Vol. 9, No. 3. P. 74-83, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2413-5747-2023-9-3-74-83>.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS PREDICTOR OF ATHEROSCLEROSIS DURING A TRANSLATITUDINAL SEA VOYAGE IN THE ARCTIC: PROSPECTIVE STUDY

Nadezda A. Vorobyeva*, Alyona I. Vorobyeva, Maria I. Kashevarova

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

INTRODUCTION. Human labor activity in the Arctic takes place in severe climatic conditions associated with cooling, atmospheric pressure drops, high humidity, photoperiodicity, low oxygen content in the air. Endothelial dysfunction is an early pathophysiological sign and an independent predictor of poor prognosis in most cardiovascular diseases.

OBJECTIVE. To analyze the dynamics of the level of metalloproteinase-9 and thrombin activity as predictors of the development of atherosclerosis in sailors during a translatitudinal sea voyage in the Arctic.

MATERIALS AND METHODS. A prospective clinical and laboratory study of crew members was performed during the

integrated marine research expedition "Transarctic-2019". A clinical and laboratory study of the level of metalloprotease-9 (enzyme-linked immunosorbent assay), coagulation analysis of the parameters of the thrombin generation test, as well as ultrasonic dopplerography of the thickness of the intima-media complex were carried out. Statistical data processing was carried out using the methods of descriptive and analytical statistics in the StataCorp Stata 14.2 program. The study protocol was approved by the local ethical committee of the SSMU (protocol No. 03/5 dated May 27, 2015) and supported by the state task reg. No. NIOKTR 121030300111-7.

RESULTS. A statistically significant increase in the level of MMP-9 in sailors after the expedition was noted, the relationship between the level of MMP-9, indicators of the thrombin generation test (lag time, min ($p=0.0190$), tPeak ($p=0.0177$), Peak ($p=0.0217$) and KIM thickening.

DISCUSSION. MMP-9 levels may be a predictor of early atherosclerosis and atherosclerotic plaque instability, as well as a risk factor for future adverse cardiovascular events. The relationship of MMP-9 with the kinetics of thrombin (one of the regulators of the antithrombotic state of the endothelium) during a transatlitudinal voyage in sailors indicates the formation of readiness for prothrombotic events.

CONCLUSION. Thus, in Arctic conditions, under conditions of chronic oxidative stress, which contribute to the progression of the development of endothelial dysfunction in the presence of external risk factors, the likelihood of progression of atherosclerotic vascular lesions increases, and, as a result, the development of vascular events.

KEYWORDS: marine medicine, atherosclerosis, Arctic, endothelial dysfunction, intima-media coefficient, thrombin, metalloprotease-9, sailors

Введение. Арктика для России – это регион мирного сотрудничества и ресурсная база страны. В настоящее время развитие северного морского пути направлено на освоение и обустройство арктических регионов, добычу, переработку и транспортировку полезных ископаемых [1]. Трудовая деятельность человека в Арктике проходит в тяжелых климатических условиях, связанных с охлаждением, перепадами атмосферного давления, высокой влажностью, фотопериодичностью, пониженным содержанием кислорода в воздухе [2]. Специфические неблагоприятные условия труда моряков при хроническом действии экстремальных климатогеофизических факторов высоких широт вызывают у человека формирование «синдрома полярного напряжения». Под влиянием «северного» стресса происходит ускорение процессов истощения адаптивных резервов организма, что приводит к дисбалансу приспособительных реакций, а в дальнейшем – к развитию новых заболеваний или манифестации уже присутствующей патологии с последующим риском утраты здоровья и работоспособности [3, 4].

Научными исследованиями установлено, что наибольший удельный вес среди всех заболеваний, диагностированных у моряков, приходится именно на заболевания сердечно-сосудистой системы [5]. Ранним патофизиологическим признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний и состояний является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Стартовым механизмом развития ЭД служит

нарушение секреторной активности клеток эндотелия [6]. Эндотелиальная дисфункция – один из самых ранних маркеров и важных патогенетических звеньев манифестации атеросклероза [7]. Известно, что при атеросклерозе имеется варибельная комбинация изменений внутренней оболочки (интимы) артерий, включающая накопление липидов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (меди) артерий [8]. К факторам риска развития ЭД и, соответственно, атеросклероза относят возраст, пол, наследственность, гемодинамические факторы, метаболический синдром, дислипотеинемии, гипергомоцистеинемии, тромбинемии, оксидативный стресс, гиперхолестеринемии, гипергликемии, экзогенные и эндогенные интоксикации [9]. Атеросклероз признан патологической причиной большинства сердечно-сосудистых проявлений, для обнаружения которого предлагается использовать неинвазивные лабораторные методы, в том числе и УЗИ. В качестве суррогатного маркера для проверки наличия атеросклероза было предложено использовать измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии (ТКИМСА). «Американская сердечная ассоциация» (The American Heart Association) рекомендует проводить его с целью определения риска появления атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, целью своевременной диагностики ранних проявлений атеросклероза, сохранения работоспособности экипажа морских судов при экстремальных условиях высо-

ких северных широт в условиях оксидативно-го стресса является необходимость детального изучения состояния эндотелия сосудов, в том числе новыми лабораторными тестами. Исследований по изучению уровня металлопротеиназы-9 и активности тромбина как маркеров дисфункции эндотелия и атеросклероза в условиях высокоширотного морского рейса в Арктике ранее не проводилось, что и явилось предметом нашего исследования.

Цель. Анализ динамики уровня металлопротеиназы-9 и активности тромбина как предикторов развития атеросклероза у моряков в условиях трансширотного морского рейса в Арктике.

Материалы и методы. В проспективное клинико-лабораторное исследование были включены 25 членов экипажа научно-экспедиционного судна «Михаил Сомов» во время комплексной морской научной-исследовательской экспедиции «Трансарктика-2019» в период с 01.05.2019 по 15.06.2019 г.

Критериями включения в исследование являлись членство в экипаже судна «Михаил Сомов»; возраст старше 18 лет; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были возраст младше 18 лет и отказ от участия в исследовании. В качестве исследуемого материала использовали венозную кровь, полученную путем венепункции локтевой вены. Материал забирали с помощью вакуумной системы Ampulab, образцы венозной крови центрифугировали в течение 15 минут при скорости 3000 оборотов в минуту. Полученные сыворотку и плазму переносили в микропробирки объемом 0,5 мл, замораживали и хранили в низкотемпературном морозильнике ($t -70^{\circ}\text{C}$) до момента проведения лабораторного аналитического этапа исследования. Образцы венозной крови забирали в трех точках: в нулевой точке до выхода судна в рейс (Архангельск – $64^{\circ}33'$ с. ш., $40^{\circ}32'$ в. д.); в 1-й точке – самая высокая точка рейса на борту судна «Михаил Сомов» (о. Хейса – $80^{\circ}34'$ с. ш., $57^{\circ}41'$ в. д.); во 2-й точке – по возвращении судна в порт Архангельска.

Анализ клинического состояния участников исследования и забор венозной крови осуществлялся в соответствии с точками экспедиции: на кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный го-

сударственный медицинский университет», Архангельск – нулевая точка, на борту судна «Михаил Сомов» во время рейса – 1-я точка и по возвращении судна в порт Архангельска – 2-я точка. У исследуемых моряков был проведен анализ клинического состояния, анамнеза, наследственности, данных лабораторного и инструментального обследования с целью выявления факторов риска развития ЭД. Исследование включало получение информированного согласия от каждого участника, анкетирование (пол, возраст, ИМТ, табакокурение, употребление алкоголя, наличие хронических заболеваний, стаж работы). Сбор анамнеза и биологических данных был выполнен в соответствии с Международным стандартом этических норм и качества научных исследований (СГР). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 03/5 от 27.05.2015 г.) и поддержан госзаданием рег. № НИОКТР 121030300111-7.

Лабораторные исследования после возвращения судна из рейса осуществляли на базе лаборатории гемостаза и атеротромбоза Регионального центра анти тромботической терапии ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» (Архангельск). Уровень металлопротеиназы-9 определяли твердофазным иммуноферментным методом с помощью 8-канального микропланшетного фотометра «Реал Р», набора реагента Human MMP-9 Platinum ELISA (производитель Invitrogen), референсный диапазон 2-139,4 ng/ml. Параметры кинетики тромбина были определены с помощью автоматического коагулометра Ceveron Alpha TGA и набора реагентов Ceveron TGA RC High (производитель Technoclone).

Толщину КИМ определяли с помощью ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) с целью выявления ранних признаков атеросклеротического поражения сосудов. Толщину КИМ измеряли по стандартной методике на задней стенке в дистальной части общей сонной артерии (ОСА) до начала ее расширения на протяжении 10 мм с помощью специальной утилиты. Далее измеряли самую большую толщину КИМ в области бифуркации ОСА – синусе внутренней сонной артерии (ВСА). При наличии бляшки толщиной более 1,5 мм дополнительно проводили подробные измерения в данной области: максималь-

ная толщина бляшки, просвет, внутренний диаметр адвентиции, расчет степени стеноза и гемодинамические показатели МСС и RI (в соответствии с протоколом «Американского союза эхокардиографии» (АСЭ – the American Society of Echocardiography/ASE)¹.

Статистическая обработка полученных результатов. Статистическую обработку данных выполняли с использованием методов описательной и аналитической статистики в программе StataCorp Stata 14.2. Характер распределения данных оценивали на основе критерия Шапиро–Уилка; считается, что распределение данных отличается от нормального при $p < 0,05$. При описании полученных данных, распределение которых не отличалось от нормального, использовали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение в формате $M \pm \sigma$. Данные, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей. Для сравнения зависимых выборок с нормальным типом распределения применяли парный критерий Стьюдента, с асимметричным распределением данных – одновыборочный критерий Вилкоксона. Для сравнения независимых выборок с нормальным типом распределения – t -критерий Стьюдента для независимых выборок, для сравнения независимых выборок с типом распределения, отличающимся от нормального – критерий Манна–Уитни. Взаимосвязь между двумя переменными оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты. Обследованы 25 членов экипажа судна «Михаил Сомов», 4 (16 %) женщины и 21 (84 %) мужчина, возраст исследуемых составил 38 (25–49) лет. Общий стаж работы в арктической зоне больше 5 лет, по данным анкетирования, был отмечен у 7 (28 %), от 1 до 5 лет – у 12 (48 %), меньше года – у 6 (24 %) моряков. После первичного клинического осмотра и опроса были проанализированы возможные модифицируемые факторы риска развития дисфункции эндотелия и оксидативного стресса. Установлено, что табакокурение присутствовало у

13 (52 %) человек; употребление алкоголя 1–2 раза в месяц – у 9 (36 %) моряков, эпизодическое употребление алкоголя отмечено у 5 (20 %) человек, до 1 раза в неделю – у 3 (12 %), об отказе от алкоголя заявили 8 (32 %) опрошенных. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. При клиническом осмотре отмечено, что избыточную массу тела (индекс массы тела 25–30 кг/м²) диагностировали у 12 (48 %), ожирение первой степени (индекс массы тела 30–35 кг/м²) – у 3 (12 %) моряков, нормальная масса тела (индекс массы тела 18–25 кг/м²) отмечена у 10 (40 %) человек (см. табл. 1).

В качестве одного из маркеров ЭД использовали уровень металлопротеиназы-9, регуляция активности которой очень важна в процессе ремоделирования ткани и при воспалении. Результаты исследования продемонстрировали отрицательную динамику в виде увеличения уровня MMP-9 от нулевой к 1-й и 2-й точкам рейса: 11,055 (Q1 = 9,71; Q3 = 12,25) ng/ml; 11,352 (Q1 = 10,89; Q3 = 12,53) ng/ml; 11,96 (Q1 = 11,33; Q3 = 13,23) ng/ml соответственно), при этом отмечено статистически значимое повышение уровня MMP-9 у моряков после окончания экспедиции по сравнению с уровнем данного показателя в нулевой точке ($p = 0,0058$), что демонстрирует тенденцию к развитию дисфункции эндотелия, которая в дальнейшем может явиться триггером прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов.

По данным литературы, уровень MMP-9 может быть предиктором развития раннего атеросклероза и нестабильности атеросклеротических бляшек, а также фактором риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий². В связи с этим для выявления начальных признаков атеросклеротического поражения сосудистой стенки исследуемым морякам была дополнительно проведена ультразвуковая УЗДГ БЦА – неинвазивный метод определения толщины КИМ в качестве инструментального исследования состояния эндотелия (см. описание выше). В норме средняя величина данного показателя составляет $0,9 \pm 0,1$ мм.

По результатам УЗДГ БЦА у моряков в стандартной точке толщина КИМ справа составила

¹<https://rh.ua/ru/statti/ultrazvukovoe-izmerenie-tolshchiny-kompleksa-intima-media-sonnoj-arterii-podrobnyj-osmotr/> (дата обращения: 07.06.2023).

²<https://rh.ua/ru/statti/ultrazvukovoe-izmerenie-tolshchiny-kompleksa-intima-media-sonnoj-arterii-podrobnyj-osmotr/> (дата обращения: 07.06.2023).

Характеристика моряков, включенных в исследование

Characteristics of the seafarers included in the study

Признак	n, (%)
Мужчины	21 (84)
Женщины	4 (16)
Возраст, годы	Me 38 (25-49)
Стаж работы в арктической зоне больше 5 лет	7 (28)
Стаж работы в арктической зоне от 1 до 5 лет	12 (48)
Стаж работы в арктической зоне меньше года	6 (24)
Индекс массы тела (18–25 кг/м ²)	10 (40)
Индекс массы тела (25–30 кг/м ²)	12 (48)
Индекс массы тела (30–35 кг/м ²)	3 (12)
Табакокурение	13 (52)
Употребление алкоголя 1–2 раза в месяц	9 (36)
Употребление алкоголя эпизодическое	5 (20)
Употребление алкоголя до 1 раза в неделю	3 (12)
Употребление алкоголя отрицают	8 (32)

0,58 ± 0,12 мм, слева – 0,61 ± 0,16 мм. Далее измеряли самую большую толщину КИМ в области бифуркации ОСА – синусе внутренней сонной артерии (ВСА), данные точки были обозначены нами как поисковые. При измерении поисковой точки справа относительно стандартной толщина КИМ составила уже 0,90 ± 0,31 мм, поисковая точка слева составила 1,005 ± 0,41 мм. При сравнении стандартной и поисковой точек справа было установлено статистически значимое утолщение КИМ ($p = 0,0001$), аналогичные данные получены при сравнении стандартной и поисковой точек слева ($p = 0,0004$), что указывало на наличие утолщения КИМ в исследуемой артерии. Важно отметить, что использование поисковой методики УЗДГ БЦА позволило нам обнаружить атеросклеротические бляшки у двух моряков, которые не были выявлены при стандартном обследовании. Полученные результаты свидетельствуют о наличии раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки (табл. 2).

Следующим этапом нашей работы явился анализ возможной связи уровня ММР-9 с толщиной КИМ. С помощью корреляции Спирме-

на был вычислен статистический показатель вероятностной связи толщины КИМ с уровнем ММР-9 в нулевой, 1-й (самой высокой точке рейса) и 2-й (при возвращении в порт) точках. Была выявлена взаимосвязь между уровнем ММР-9 и утолщением КИМ в поисковой точке справа ($p = 0,0286$) и стандартной точке слева ($p = 0,0538$) в самой высокой точке рейса (табл. 3).

Исходя из того, что при развитии дисфункции эндотелия возникает активация генерации тромбина (ключевого фактора активации системы гемостаза), был выполнен анализ возможной связи уровня ММР-9 с показателями теста кинетики тромбина в условиях транспиротного морского рейса. При выполнении корреляционного анализа в нулевой точке была установлена связь уровня ММР-9 с показателями кинетики тромбина – время запаздывания lag time, мин ($p = 0,0190$), время достижения пика tPeak ($p = 0,0177$), пиковая концентрация тромбина Peak ($p = 0,0217$), скорость сдвига VI ($p = 0,0381$) (табл. 4).

Следующим этапом исследования явилась оценка воздействия модифицируемых факторов риска развития ЭД, таких как табакоку-

Таблица 2

Толщина комплекса интима-медиа брахиоцефальных артерий у моряков

Table 2

The thickness of the intima-media complex of the brachiocephalic arteries in sailors

Показатель (M ± σ)		p-уровень
Стандартная точка определения справа, мм	0,58 (±0,12)	t = -5,4050 df = 13 p = 0,0001
Поисковая точка определения справа, мм	0,90 (±0,31)	
Стандартная точка определения слева, мм	0,61 (±0,16)	t = -4,766 df = 13 p = 0,0004
Поисковая точка определения слева, мм	1,005 (±0,41)	

Таблица 3

Взаимосвязь металлопротеиназы-9 (ММР-9) с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ)

Table 3

Relationship of metalloproteinase-9 (MMP-9) with the thickness of the intima-media complex (КИМ)

Показатель	Точка	Стандарт КИМ справа, мм	Поиск справа, мм	Стандарт КИМ слева, мм	Поиск слева, мм
ММР-9, ng/ml	0	r _s = 0,2051 p = 0,4819	r _s = 0,3234 p = 0,2593	r _s = 0,4774 p = 0,0843	r _s = 0,3451 p = 0,2269
	1	r _s = -0,2205 p = 0,4487	r _s = -0,5831 p = 0,0286	r _s = -0,5149 p = 0,0538	r _s = -0,3890 p = 0,1692
	2	r _s = 0,0706 p = 0,8106	r _s = 0,2222 p = 0,4451	r _s = 0,2376 p = 0,4133	r _s = 0,0637 p = 0,8286

Таблица 4

Взаимосвязь уровня металлопротеиназы-9 (ММР-9) с показателями теста генерации тромбина у моряков во время арктического рейса

Table 4

Relationship between metalloproteinase-9 (MMP-9) levels and thrombin generation test scores in sailors during an Arctic voyage

Показатель	Точка	tLag	tPeak	Peak	VI	AUC
ММР-9, ng/ml	0	r _s = 0,4654 p = 0,0190	r _s = 0,4702 p = 0,0177	r _s = -0,456 p = 0,0217	r _s = -0,416 p = 0,0381	r _s = 0,0415 p = 0,8437
	1	r _s = -0,1584 p = 0,4496	r _s = -0,1382 p = 0,5102	r _s = -0,063 p = 0,7645	r _s = 0,0269 p = 0,8983	r _s = -0,1723 p = 0,4102
	2	r _s = 0,1283 p = 0,5412	r _s = 0,1439 p = 0,4925	r _s = -0,1123 p = 0,5929	r _s = -0,1462 p = 0,4857	r _s = 0,2746 p = 0,184

рение, употребление алкоголя, стаж работы в Арктике, влияние ИМТ на динамику уровня ММР-9 (табл. 5).

Получены статистически значимые различия уровня ММР-9 в 1-й точке у курящих и

некурящих, а также у лиц, употребляющих и не употребляющих алкоголь (табл. 6).

Обсуждение. Трудовая деятельность моряков связана с неоднократными перемещениями, сопровождающимися на фоне незавершен-

Таблица 5

Уровень металлопротеиназы-9 (ММР-9) в зависимости от факторов риска

Table 5

Metalloproteinase level-9 (MMP-9) depending on risk factors

Предиктор	n (%)	Уровень ММР-9, ng/ml		
		0 точка	1-я точка	2-я точка
Курящие	13 (52 %)	11,27 ± 1,63	12,32 ± 1,33	11,91 ± 1,04
Некурящие	12 (48 %)	10,8 (Q1 = 7,69; Q3 = 12,1)	10,94 (Q1 = 10,3; Q3 = 11,79)	12,52 ± 1,99
Употребление алкоголя меньше 1-2 раз в год	13 (52 %)	9,71 (Q1 = 8,35; Q3 = 11,06)	11,001 (Q = 10,86; Q3 = 11,76)	12,05 ± 1,66
Употребление алкоголя более 1-2 раз в месяц	12 (48 %)	12,23 ± 1,31	12,22 ± 1,43	12,36 ± 1,51
Нормальная масса тела (ИМТ 18–25 кг/м ²)	10 (40 %)	9,7 ± 3,56	11,96 ± 1,08	12,01 ± 1,57
Избыточная масса тела (ИМТ больше 25 кг/м ²)	15, (60 %)	11,32 (Q1 = 9,71; Q3 = 12,5)	11,35 (Q1 = 10,24; Q3 = 12,77)	12,32 ± 1,61
Арктический стаж меньше года	6, (24 %)	11,41 (Q1 = 8,35; Q3 = 12,23)	11,26 ± 1,23	12,44 ± 1,09
Арктический стаж больше года	19, (76 %)	11,06 (Q1 = 9,71; Q3 = 12,28)	11,68 (Q1 = 11,001; Q3 = 12,77)	12,12 ± 1,71

Таблица 6

Анализ уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9) в зависимости от факторов риска

Table 6

Analysis of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels depending on risk factors

Показатель	Уровень ММР-9, ng/ml		
	0 точка	1-я точка	2-я точка
В зависимости от табакокурения	z = -0,925 p = 0,3551	z = -2,611 p = 0,009	t = 0,9745 df = 23 p = 0,3399
В зависимости от употребления алкоголя	z = -3,318 p = 0,0009	z = -1,741 p = 0,0818	t = -0,4964 df = 23 p = 0,6244
В зависимости от массы тела	z = -1,109 p = 0,2673	z = 0,721 p = 0,4708	t = -0,4701 df = 23 p = 0,6427
В зависимости от стажа работы в Арктике	z = -0,318 p = 0,7504	z = -1,145 p = 0,2521	t = 0,4265 df = 23 p = 0,6737

ной адаптации климатическими контрастами, оксидативным стрессом и сдвигами биологических ритмов. Вследствие этого возникает хроническое напряжение гомеостатических систем и функциональных резервов организма, которое проявляется сосудистыми заболе-

ваниями [11]. Состояние сердечно-сосудистой системы является одним из показателей, отражающих степень адаптированности организма к неблагоприятным условиям Арктики [12].

В настоящее время главенствующим звеном в патогенезе развития атеросклероза явля-

ется дисфункция эндотелия, проявляющаяся дисбалансом между основными функциями эндотелия: антиоксидантной, вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической. В нашем исследовании в качестве одного из маркеров ЭД была выбрана ММР-9, исходя из того, что ММР-9 вырабатывается эндотелиальными клетками и играет решающую роль в ремоделировании сосудов и развитии атеросклероза [13]. Все больше исследований подтверждают участие нарушенных ММР в сердечно-сосудистых заболеваниях, включая атеросклероз, аневризмы и гипертонию [14].

По результатам нашего исследования было выявлено, что в условиях транспиротного арктического рейса у моряков значимо увеличивается уровень ММР-9, что, возможно, свидетельствует о первых лабораторных признаках формирования дезадаптации сосудистого эндотелия и развития дисфункции эндотелия. Также важно отметить, что повышенная экспрессия ММР-9 может усиливать деградацию внеклеточного матрикса и способствовать нестабильности бляшек при атеросклеротическом поражении сосудов [15]. В свою очередь, связь ММР-9 с кинетикой тромбина (одного из регуляторов антитромботического состояния эндотелия) в условиях транспиротного рейса у моряков указывает на формирование готовности к протромботическим событиям.

В ходе исследования была выявлена связь повышенного уровня ММР-9 с утолщением КИМ, что подтверждает наличие атеросклеротического поражения сосудов. Кроме того, оказалось, что ТКИМСА выступает не только как независимый фактор риска, но и как аналогичный с традиционными факторами риска (возрастом, расой, диабетом, холестерином, гипертонией и курением) сердечно-сосудистых осложнений. Так, в нашем исследовании

при сравнении стандартной и поисковой точек справа было установлено статистически значимое утолщение КИМ ($p = 0,0001$), аналогичные данные получены при сравнении стандартной и поисковой точек слева ($p = 0,0004$), что указывало на наличие утолщения КИМ в исследуемом артерии. Важно отметить, что использование поисковой методики УЗДГ БЦА позволило обнаружить атеросклеротические бляшки у двух моряков. Известно, что увеличение показателей ТКИМСА на одно стандартное отклонение связано с относительным риском 1,36 для развития инфаркта миокарда или сердечного приступа. Так, утолщение на 0,1 мм ТКИМСА увеличивало будущий риск сердечного приступа на 13–18 %, а инфаркта миокарда на 10–15 %³. Полученные данные еще раз убедительно демонстрируют, что под влиянием высоких северных широт на эндотелий сосудов возникает высокий риск развития сердечно-сосудистых событий в будущем.

Заключение. Таким образом, в Арктике в условиях хронического оксидативного стресса, способствующих прогрессированию развития дисфункции эндотелия при наличии внешних факторов риска, повышается вероятность прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и, как следствие, развитие сосудистых событий. В заключение необходимо отметить, что суровые климатогеографические условия Арктики, модифицируемые факторы риска оказывают значимый неблагоприятный эффект на состояние эндотелия сосудов, провоцируя развитие его дисфункции. В связи с этим возникает необходимость внедрения новых лабораторных функциональных методов донологической диагностики ЭД, а также разработки профилактических мероприятий с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий и сохранения здоровья членам команд морских судов, что является предметом наших дальнейших исследований.

Сведения об авторах:

Воробьева Надежда Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: nadejdav0@gmail.com; ORCID 0000-0001-6613-2485

³<https://rh.ua/ru/statti/ultrazvukovoe-izmerenie-tolshchiny-kompleksa-intima-media-sonnoj-arterii-podrobnyj-osmotr/> (дата обращения: 07.06.2023).

Воробьева Алена Ивановна – научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: greenhamster@rambler.ru; ORCID 0000-0003-4817-6884

Кашеварова Мария Ивановна – студентка 6-го курса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, 163000, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: kashevarova_mary@mail.ru; ORCID 0009-0003-9583-1906

Information about the authors:

Nadezda A. Vorobyeva – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163000; e-mail: nadejdav0@gmail.com; ORCID 0000-0001-6613-2485

Alyona I. Vorobyeva – Researcher at the Central Research Institute of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 51, Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163000; e-mail: greenhamster@rambler.ru; ORCID 0000-0003-4817-6884

Maria I. Kashevarova – 6th year student of the Northern State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, 163000; e-mail: kashevarova_mary@mail.ru; ORCID 0009-0003-9583-1906

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: вклад в концепцию и план исследования — Н.А. Воробьева; сбор и тематический анализ данных — А.И. Воробьева, М.И. Кашеварова; подготовка рукописи — Н.А. Воробьева, А.И. Воробьева, М.И. Кашеварова.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria.

Special contribution: NAV aided in the concept and plan of the study; AIV, MIK provided collection and mathematical analysis of data.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол № 03/5 от 27.05.2015 г.).

Adherence to ethical standards. The research protocol was approved by the local Ethics Committee of the NSMU (Protocol No. 03/5 of 27.05.2015).

Финансирование. Исследование выполнено в рамках финансирования государственного задания Рег. № НИОКТР 121030300111-7.

Funding. The research was carried out within the framework of financing the state task of the R&D Reg. No. 121030300111-7.

Поступила/Received: 15.04.2023
Принята к печати /Accepted: 01.07.2023
Опубликована / Published: 30.09.2023

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Журавель В. П., Назаров В. П. Северный морской путь: настоящее и будущее // *Вестник Московского государственного областного университета*. 2020. № 2. С. 140–158 [Zhuravel V. P., Nazarov V. P. Northern sea route: Present and future. *Bulletin of the Moscow State Regional University*, 2020, Vol. 2, pp. 140–158 (In Russ.)]. doi:10.18384/2224-0209-2020-2-1010
2. Атьков О. Ю., Горохова С. Г. Определение динамики аллостатической нагрузки при оценке адаптации у временно работающих в условиях Арктики // *Медицина труда и промышленная экология*. 2019. Т. 59, № 9. С. 547–548. [Atkov O.Yu., Gorokhova S. G. Determination of allostatic load dynamics in the assessment of adaptation in temporary workers in the Arctic. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*, 2019, Vol. 59, № 9, pp. 547–554 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-9-547-548>
3. Camargo C. P., Gemperli R. Endothelial Function in Skin Microcirculation. *Endothelium and Cardiovascular Diseases. Vascular Biology and Clinical Syndromes*, 2018, pp. 673–679. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812348-5.00047-7>
4. Ягода А. В., Гладких Н. Н., Зангелова Т. Э. Диагностическая значимость сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т. 16, № 6. pp. 105–110 [Yagoda A. V., Gladkikh N.N., Zangelova T.E. Diagnostic significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary mitral valve prolapse. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2017, Vol. 16, № 6, pp. 105–110 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-6-105-110>
5. Бикбулатова Л. Н., Лапенко В. В. *Адаптация и здоровье населения Арктической зоны Российской Федерации (на примере Ямало-Ненецкого автономного округа)* / под ред. д-ра мед. наук, проф. Т. Я. Корчиной, д-ра мед. наук, проф. Корчина В. И. Москва: Издательство ООО «РИТМ: издательство, технологии, медицина»ю 2023. 308 с. [Bikbulatova L. N., Lapenko V. V. *Adaptation and health of the population of the Arctic zone of the Russian Federation (on the*

- example of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug*) / edited by Doctor of Medical Sciences, Professor T. Ya. Korchina, Doctor of Medical Sciences, Professor V. I. Korchina. Moscow: Publishing House LLC "RHYTHM: publishing house, technologies, medicine", 2023, 308 p. (In Russ.).
6. Шадманов А. К., Абдурахимов А. Х., Херай Л. Н., Аскаргов О. О. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе заболеваний // *RE-Health Journal*. 2021. Т. 10, № 2. С. 122–129 [Shadmanov A. K., Abdurahimov A. Kh., Kheday L. N., Askarov O. O. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diseases. *RE-Health Journal*, 2021, Vol. 10, № 2, pp. 122–129 (In Russ.)].
 7. Пизов А. В., Пизов Н. А., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная дисфункция как ранний предиктор атеросклероза // *Медицинский алфавит*. 2019. Т. 35, № 4. С. 28–33 [Pizov A. V., Pizov N. A., Skachkova O. A., Pizova N. V. Endothelial dysfunction as early predictor of atherosclerosis. *Medical alphabet*, 2019, Vol. 35, N. 4, pp. 28–33 (In Russ.)]. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35\(410\)-28-33](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-35(410)-28-33)
 8. Сергиенко И. В., Аншелес А. А. Патогенез, диагностика и лечение атеросклероза: практические аспекты // *Кардиологический вестник*. 2021. Т. 16, № 1. С. 64–72 [Sergienko I. V., Ansheles A. A. Pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis: practical aspects. *Russian Cardiology Bulletin*, 2021, Vol. 16, N 1, 64–72 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601164>
 9. Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Юрьев Н. А., Неманова С. Б. К вопросу диагностики эндотелиальной дисфункции в условиях транзитного рейса в Арктике // *Экология человека*. 2018. № 1. С. 53–59 [Vorobyeva N. A., Vorobyeva A. I., Yuryev N. A., Nemanova S. B. To the Question of Diagnoses of Endothelial Dysfunction under the Conditions of the Transported Flight in the Arctic. *Human Ecology*, 2018, № 1, pp. 53–59 (In Russ.)].
 10. Li T. The role of matrix metalloproteinase-9 in atherosclerotic plaque instability. *Mediators of inflammation, National Library of Medicine*, 2020, 2020, 3872367. <https://doi.org/10.1155/2020/3872367>
 11. Талыкова Л. В. Исследование эффектов профессионального воздействия в условия Арктической зоны (обзор литературы) // *Российская Арктика*. 2021. Т. 14, № 3. С. 41–53 [Talykova L. V. Investigation of the effects of professional influence in the conditions of the Arctic zone (literature review). *The Russian Arctic*, 2021, Vol. 14, № 3, pp. 41–53 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2658-4255-2021-3-00-04>
 12. Сергейчик О. И., Ярославская Е. И., Плюснин А. В. Влияние факторов внешней среды на риск сердечно-сосудистых заболеваний населения Арктики // *Журнал медико-биологических исследований*. 2022. Т. 10, № 1. С. 64–72 [Sergeyichik O. I., Yaroslavskaya E. I., Plyusnin A. V. Influence of environmental factors on the risk of cardiovascular diseases of the Arctic population. *Journal of Biomedical Research*, 2022, Vol. 10, № 1, pp. 64–72 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z091>
 13. Шевченко А. В. Полиморфизм генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матричных металлопротеиназ (ММП) при первичной лимфедеме конечностей // *Медицинская иммунология*. 2020. Т. 22, № 3. С. 497–506 [Shevchenko A. V. Polymorphism of vascular endothelial growth factor gene (VEGF) and matrix metalloproteinase (MMP) genes in primary limb lymphedema. *Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, № 3, pp. 497–506 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POV-1913>
 14. Ali M. M. Role of matrix metalloproteinases and histone deacetylase in oxidative stress-induced degradation of the endothelial glycocalyx. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2019, Vol. 316, № 3, pp. H647–H663. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00090.2018>
 15. Becirovic-Agic M., et al. Infarct in the heart: what's MMP-9 got to do with it? *Biomolecules*, 2021, Vol. 11, № 4, pp. 491. <https://doi.org/10.3390/biom11040491>