

ОБЗОРЫ

DOI: 10.15372/ATER20190306

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ НА СЕВЕРЕ

А.А. Громов¹, М.В. Кручинина^{1,2}, В.Н. Кручинин³

¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ФГБНУ Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН
630089, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13

В обзоре проведен анализ данных исследований последних десятилетий, связанных с изучением особенностей системы гемостаза и липидного профиля на Севере, как с точки зрения развития механизмов успешной адаптации к неблагоприятным условиям, так и с позиций неадекватной реактивности системы, приводящей к развитию патологии. Приведены результаты метаанализов по ассоциации «диеты эскимосов» с системой гемостаза, проанализированы механизмы антитромбоцитарного эффекта омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, подробно описан новый физиологический феномен адаптации в условиях Севера – реакция завершения воспалительного ответа, освещены новые группы физиологических медиаторов (резолвины, марезины и др.). Отмечены особенности полиморфизма генов факторов гемостаза, обеспечивающих адаптацию к условиям Севера. Проанализированы особенности современного образа жизни коренных народов Севера, влияние на систему гемостаза, механизмы адаптации пришлого населения.

Ключевые слова: система гемостаза, липидный профиль, Север, адаптация, механизмы.

Система гемостаза обеспечивает адекватное агрегатное состояние крови, кровотока и одна из первых реагирует на любые их нарушения в условиях изменяющейся среды. Эти нарушения являются одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза. Изучение особенностей системы гемостаза на Севере направлено на освещение двух фундаментальных проблем: выявление механизмов успешной адаптации народов Севера к условиям жизни в неблагоприятной среде, сопровождающейся низкой частотой сердечно-сосудистых заболеваний,

и необходимость обеспечения защиты пришлого населения от влияния новых для них факторов образа жизни и внешней среды, связанных с жизнью в условиях Севера.

Резкое изменение климатических и социальных условий влияет практически на все функции и системы организма. Система гемостаза реагирует одной из первых, однако ее неадекватная реактивность, избыточное тромбообразование или ослабление защиты сосудистой стенки лежат в основе развития различной патологии [1, 2].

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, с.н.с., рук. группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, НИИТП – филиал ИЦиГ СО РАН; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней НГМУ, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Кручинин Владимир Николаевич – канд. хим. наук, н.с. лаборатории эллипсометрии, e-mail: vladd.kruch@yandex.ru

Цель настоящего обзора — анализ данных исследований последних десятилетий, связанных с изучением особенностей системы гемостаза, липидного профиля на Севере, как с точки зрения развития механизмов успешной адаптации к неблагоприятным условиям, так и с позиций неадекватной реактивности системы, приводящей к развитию патологии. Приведенные данные метаанализов исследований системы гемостаза, липидного профиля, биохимии рутинными методами и с применением современных технологий позволяют выявить сложность и неоднозначность рассматриваемой проблемы.

Ассоциации «диеты эскимосов» с системой гемостаза

Огромный интерес к этой проблеме возник в связи с работами датских исследователей J. Dyerberg и Н. О. Bang [3]. Они отметили, что эскимосы Гренландии имеют низкую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний несмотря на преимущественно липидный тип питания. Исследователи описали «диету эскимосов» как питание с большим количеством мяса и жира тюленя, китового жира и рыбы и предположили, что эта диета является ключевым фактором защиты от сердечно-сосудистых заболеваний. Показатели сердечно-сосудистой смертности в Гренландии были на 10–30 % ниже, чем в Дании. J. Dyerberg и Н. О. Bang с коллегами совершили несколько экспедиций в Гренландию и в серии работ выдвинули теорию о замещении омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) доли ненасыщенных жирных кислот, приходящихся у материкового населения на омега-6 ПНЖК.

В отличие от материкового населения, эскимосы употребляют в пищу морских млекопитающих, богатых омега-3 ПНЖК. На каждые 3000 ккал энергетической ценности пищи, потребляемой эскимосами, в среднем приходится 10 г омега-3 ПНЖК, в связи с чем в плазме их крови выявляются низкие уровни арахидоновой кислоты и высокий уровень докозагексаеновой (ДГК) и эйкозапентаеновой (ЭПК) кислот. Повышение содержания в крови омега-3 ПНЖК сопровождается уменьшением индуцированной АДФ, коллагеном или адреналином агрегации тромбоцитов и почти двукратным удлинением времени кровотечения по сравнению с датчанами. На фоне применения арахидоновой кислоты подобных эффектов не отмечалось. Аналогичные особенности гемостаза позже были обнаружены в Японии и Нидерландах, отличающихся высоким уровнем потребления рыбы [4, 5].

Обнаружение этих данных обусловило поток исследований, посвященных кардиопротек-

торным эффектам «диеты эскимосов». По данным, накопившимся за последние 40 лет, установлено, что эскимосы Гренландии и инуиты канадских и аляскинских народов имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС) так же часто, как и неэскимосские популяции. Однако, сравнивая разные этнические группы населения, живущего в условиях севера Канады и Аляски, исследователи отмечали относительно низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний у инуитов, находящихся на традиционно морской диете, несмотря на самую высокую распространенность среди них ожирения и курения [5]. Примечательно, что в исследованиях Банга и Дайерберга в 1970-х годах не изучалась распространенность ИБС у этой группы населения [6, 7]. Низкая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний северных народов оказалась преувеличением, в целом отмечается существенное снижение относительной смертности по сравнению с группами населения, получающими материковый тип питания, и пришлым населением.

В ряде крупных проспективных наблюдательных исследований показана обратная связь между употреблением рыбы и сердечно-сосудистой и/или общей смертностью [8–10]. В других исследованиях с аналогичным дизайном такой взаимосвязи обнаружено не было [11, 12]. Это может быть связано с традиционным употреблением достаточно большого количества рыбы в группе «сравнения» [8, 11]. Введение в рацион блюд из жирной рыбы один раз в неделю привело в Сиэтлском исследовании типа «случай — контроль» к 50%-му снижению риска первичной остановки сердца у пациентов без предшествующего сердечно-сосудистого заболевания по сравнению с контрольной группой [13]. Наряду со столь наглядным защитным эффектом обнаружено значительное повышение содержания омега-3 ПНЖК в мембранах эритроцитов [14, 15]. Из метаанализа следует, что кардиопротективный эффект употребления рыбы более выражен у пациентов группы высокого риска [4, 16, 17].

Во вторичных интервенционных исследованиях пациентам, выжившим после первого сердечно-сосудистого события, назначали рыбную диету, препараты рыбьего жира или плацебо. Полученные результаты подтвердили благотворное влияние употребления рыбы (рыбьего жира) на сердце. Исследование DART (Diet and Reinforcement Trial — влияние диеты на частоту повторного инфаркта миокарда [18, 19]), в котором принимали участие 2033 человека, показало снижение риска смертности на 29 % при употреблении 300 г рыбы в неделю в течение 2 лет по сравнению с контрольной группой, однако при

этом значимого воздействия на риск нового сердечно-сосудистого события не наблюдалось [20].

Длинноцепочечные жирные кислоты семейства омега-3 (эйкозапентаеновая (ЭПК) 20:5, докозагексаеновая (ДГК) 22:6) вырабатываются водорослями и планктоном. Глубоководные рыбы холодных вод (семга, форель, лосось, скумбрия, сельдь, сардина, тунец) питаются планктоном, и получаемый из них рыбий жир является для человека основным источником жирных кислот семейства омега-3 [21]. Жирная рыба (например, тунец, макрель, форель, лосось) обеспечивают более ЭПК и ДГК и придают большую степень защиты от сердечно-сосудистых заболеваний, чем белая рыба [22–24]. У населения, употребляющего в пищу глубоководную рыбу и морепродукты, отмечается включение в клеточные мембраны ЭПК и ДГК, что приводит к снижению содержания омега-6 жирных кислот. У населения материковой суши преобладает омега-6 ПНЖК арахидоновая кислота. При употреблении жирных кислот семейства омега-3 они частично замещают жирные кислоты семейства омега-6 в мембранах тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Часть ЭПК встраивается в фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, но не в анионные фосфолипиды [25].

По химической структуре арахидоновая кислота (20:4, омега-6) и ЭПК близки (основное отличие заключается в наличии у ЭПК одной дополнительной двойной связи), поэтому данные жирные кислоты конкурируют в мембранах за одни и те же ферментные системы, которые превращают их в эйкозаноиды. Эта конкуренция на ферментативном уровне (циклооксигеназно-липоксигеназно) проявляется в изменении состава образующихся эйкозаноидов – простагландинов (ПГ), тромбоксанов и лейкотриенов (ЛТ) [26].

При активации тромбоцитов происходит каскад реакций. Одно из его ключевых звеньев – активация фосфолипазы A_2 в мембранах тромбоцитов и эндотелии сосудов, сопровождающаяся освобождением арахидоновой кислоты из фосфолипидов. Арахидоновая кислота является основой синтеза простагландинов. Под действием циклооксигеназы из нее синтезируются две серии ПГ и тромбоксаны (ПГ E_2 , ПГ I_2 , тромбоксан A_2), под действием 5-липоксигеназы – четыре серии ЛТ (ЛТ V_4 , C_4 , D_4 , E_4) [27]. ЭПК метаболизируется теми же ферментами с образованием трех серий ПГ и тромбоксанов (ПГ E_3 , ПГ I_3 , тромбоксан A_3), а также пяти серий лейкотриенов (ЛТ V_5 , C_5 , D_5 , E_5).

При избыточном накоплении в мембране омега-3 жирных кислот уменьшается продукция ПГ E_2 и его метаболитов, снижается уровень тромбоксана A_2 (мощного активатора агрегации

тромбоцитов и сосудосуживающего индуктора), уменьшается образование ЛТ V_4 (индуктора воспаления, хемотаксиса и адгезии лейкоцитов). После добавления жирных кислот как *in vitro*, так и *in vivo* образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах падает до 60–80 % [28]. На фоне метаболизма ЭПК повышается уровень ПГ I_3 , что при отсутствии снижения содержания ПГ I_2 приводит к увеличению концентрации общего простагландина [29]. ПГ I_2 и ПГ I_3 подавляют агрегацию тромбоцитов и препятствуют сосудистому спазму. Синтезируемый тромбоцитами тромбоксан A_3 отличается от тромбоксана A_2 более слабым активирующим эффектом. Баланс между простаглицлином и тромбоксаном смещается в сторону простаглицлина. Дублирующим механизмом активации клеток служит каскад лейкотриенов. Но здесь из эйкозапентаеновой кислоты под действием 5-липоксигеназы синтезируется лейкотриен ЛТВ₅, который отличается слабой противовоспалительной и хемотаксической активностью.

У человека потребление рыбьего жира приводит к уменьшению образования *in vivo* важнейших медиаторов клеточного гемостаза и воспалительного ответа ПГ E_2 , тромбоксана A_2 , ЛТ V_4 , 5-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты и ЛТ E_4 [30–32]. Омега-3 ПНЖК снижают агрегационную активность тромбоцитов. Активированные тромбоциты образуют агрегаты с лейкоцитами, эритроцитами и оседают на поврежденной поверхности эндотелия [33]. Клеточные комплексы из адгезированных тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов выявляются при исследовании агрегации тромбоцитов у трети больных с ИБС. Препараты омега-3 ПНЖК уменьшают риск развития тромбоза, число агрегатов и величину спонтанной агрегации тромбоцитов, вмешиваясь в метаболизм простагландинов и снижая уровень тромбоксана A_2 .

Наиболее выраженное снижение агрегации тромбоцитов происходит при встраивании ДГК в клеточную мембрану, меньший эффект наблюдается при встраивании ЭПК или их комбинации [34]. ДГК более активно, чем ЭПК, подавляет синтез тромбоксана A_2 в тромбоцитах [35, 36]. ДГК и ЭПК в определенной мере являются антагонистами рецепторов H_2 тромбоцитов к тромбоксану и простагландинам, снижая их активацию [37–39]. В целом данный механизм не только защищает от тромбообразования, но и в какой-то степени препятствует развитию легочной гипертензии, склонность к которой отмечается у народов Севера. Это происходит не только за счет уменьшения образования артериальных тромбов, но и за счет снижения спазма артериальных сосудов и брон-

хоспазма (ЛТ, тромбоксан), улучшения реологических свойств клеток крови, повышения эластичности клеточных мембран (и снижения напряжения сдвига).

Соотношение омега-3 ПНЖК в мембранах клеток влияет на функционирование клетки в целом и на характер ее ответа. Особенно значимо это становится для условий Севера с характерными низкими температурами окружающей среды. Текучесть клеточных мембран зависит от содержания и состава фосфолипидов и ПНЖК. С увеличением длины углеводородной цепи и количества двойных связей падает температура плавления жирных кислот. Появление одной двойной связи в молекуле насыщенной стеариновой кислоты (18:0) и образование мононенасыщенной олеиновой кислоты (18:1) снижают температуру плавления с 60 до 16 °С [40, 41]. Арахидоновая кислота и ДГК при температуре тела 36 °С становятся жидкими веществами. Текучее состояние мембран, обеспеченное ПНЖК, позволяет функционировать встроенным в мембрану ферментам и клеточным насосам, обеспечивает правильную конформацию клеточных рецепторов.

ЭПК и ДГК могут также оказывать влияние на гемостаз и сосудодвигательную реакцию за счет уменьшения экспрессии или активности ферментов, участвующих в синтезе эйкозаноидов [36, 42]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что омега-3 ПНЖК обладают антиагрегантной активностью и удлиняют время кровотечения [43]. На фоне поступления омега-3 ПНЖК в организм происходит удлинение времени свертывания крови, уменьшение агрегационной способности тромбоцитов [44]. ЭПК оказывает максимальный антиагрегантный эффект в дозе 6 г/день [45]. Чтобы достичь существенного снижения агрегации тромбоцитов, необходимы дозы потребления омега-3 ПНЖК 3 г в день, приводящие к удлинению времени кровотечения [46]. В этой дозе омега-3 ПНЖК снижают экспрессию тромбоцитарных поверхностных белков, обеспечивающих межклеточные взаимодействия (тромбоцитарно-тромбоцитарные и тромбоцитарно-лейкоцитарные) [47]. Но даже в относительно небольшой дозе, при потреблении рыбьего жира на уровне 1 г в день, происходят достоверные изменения уровней 65 тромбоцитарных белков (ответственных за структуру тромбоцитов, воспаление и тромбоз) у здоровых добровольцев после трех недель наблюдения [48, 49].

По данным недавнего метаанализа 52 исследований [50] снижение агрегационной функции тромбоцитов не сопровождалось увеличением риска серьезных кровотечений и осложнений хирургических вмешательств. Тем не менее в

итоговых рекомендациях признано, что применение омега-3 ПНЖК большими хирургического профиля нецелесообразно.

Механизмы антитромбоцитарного эффекта омега-3 ПНЖК

Механизмы антитромбоцитарного эффекта омега-3 ПНЖК довольно сложны. Так, изменение состава жирных кислот при встраивании омега-3 ПНЖК в мембраны тромбоцитов способно не только повлиять на проницаемость мембран, но и изменить активность мембранных белков-транспортеров [51, 52]. Применение омега-3 ПНЖК обеспечивало снижение синтеза лейкоцитами мощного индуктора агрегации – фактора активации тромбоцитов [53]. *In vitro* исследования показали, что омега-3 ПНЖК, особенно ДГК, ингибируют экспрессию молекул внутриклеточной адгезии (ICAM)-1, VCAM-1, IL-6, IL-8 и E-селектина, тем самым способствуя снижению адгезии и хемотаксиса моноцитов и лейкоцитов. Это частично обусловлено ингибированием транскрипции фактора NF-κB под влиянием ДГК и ЭПК [9, 54, 55].

Омега-3 ПНЖК подавляют выработку провоспалительных цитокинов [56], молекул адгезии и ростового фактора эндотелиальных клеток VEGF [57], оказывают влияние на уровень металлопротеиназ, уменьшают адгезию лимфоцитов к эндотелию сосудов. Тромбоциты запускают не только тромбообразование, но и иммунный ответ и воспаление. Активированные тромбоциты способны вступать во взаимодействие с лейкоцитами, формируя лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты. Провоспалительные медиаторы, освобождаемые активированными моноцитами и макрофагами, такие как интерлейкин ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11 и фактор некроза опухоли, а также эндотоксины, в первую очередь воздействуют на эндотелий сосудов [58]. Избыточная экспрессия молекул адгезии на эндотелии обеспечивает активацию тромбоцитов – ключевую реакцию не только гемостаза и тромбоза, но и воспалительного, иммунного ответа. В результате запускается замкнутый каскад реакций и возрастает риск тромботических осложнений [59].

Отмечена достоверная обратная корреляция между уровнем омега-3 ПНЖК и С-реактивного белка в плазме крови [60]. Предполагается, что жирные кислоты напрямую влияют на уровень растворимой эпоксидгидролазы, регулирующей доступность и метаболизм кардиопротективной и противовоспалительной эпоксиЭТК [61]. ЭпоксиЭТК ингибирует экспрессию VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина через NF-κB-зависимый механизм [62], в свою очередь растворимая эпоксидгидро-

лаза катализирует гидролиз биоактивной эпокси-ЭТК в менее биологически активную дигидрокси-ЭТК [63]. ПНЖК восстанавливают нарушенную сосудодвигательную функцию эндотелия за счет стимуляции выработки оксида азота, снижают вазоспастический ответ на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина.

Реакция завершения воспалительного ответа, новые группы физиологических медиаторов

Изучение эффектов липидных метаболитов омега-3 и омега-6 ПНЖК в реакциях адаптации народов Севера дало возможность выявить новый физиологический феномен – реакцию завершения воспалительного ответа, и новые группы физиологических медиаторов. Появилась концепция разрешения воспаления, физиологического механизма, который дает возможность эффективно завершить воспалительный процесс, не приводя к его хронизации, что крайне важно для народов Севера, живущих в рамках традиционной культуры [64, 65].

В дебюте воспаления полиморфно-ядерные лейкоциты периферической крови локально секретируют медиаторы воспалительного ответа – простагландины и лейкотриены, обеспечивая развитие каскада воспалительной реакции. Они являются причиной локального тромбообразования, отека, хемотаксиса. Нейтрофилы впервые попадают в очаг воспаления во время острого воспалительного ответа. Однако чрезмерное накопление нейтрофилов может приводить к повреждению тканей, усилению воспалительной реакции, хронизации воспаления.

Неконтролируемое воспаление в настоящее время считается патологическим и связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, диабета, ожирения и астмы, а также с развитием классических воспалительных заболеваний (артритов, периодонтальных процессов) [66]. Полиморфно-ядерные лейкоциты и острые воспалительные реакции запрограммированы на самоограничение. Липидные медиаторы, такие как ПГ и ЛТ, играют решающую роль в возникновении острого воспаления [67], тогда как резолвины и протектины стимулируют активное разрешение [68, 69].

Вторым этапом воспалительного ответа является реакция переключения. Во время воспаления эйкозаноиды арахидоновой кислоты [70] переключаются с ПГ и ЛТ в воспалительных эксудатах на липоксины, которые, в свою очередь, останавливают рекрутирование нейтрофилов [71]. Этот переход в профилях эйкозаноидов частично обусловлен производными циклооксигеназы ПГ E₂ и ПГ D₂, которые влияют на

транскрипционную регуляцию ферментов, участвующих в биосинтезе липоксинов [72, 73]. Следовательно, появление липоксинов в воспалительных эксудатах сопровождается самоограничением или описывается в литературе как спонтанное разрешение воспаления [73], и эти химические медиаторы являются невоспалительными стимуляторами рекрутирования моноцитов и фагоцитоза макрофагами полиморфно-ядерных лейкоцитов в состоянии апоптоза [46, 74].

Через несколько часов после развития воспалительной реакции ПГ E₂ и ПГ D₂ стимулируют синтез медиаторов процесса разрешения воспаления [75]. Медиаторы разрешения воспалительного процесса включают резолвины D-серии (resolvin D1 – resolvin D6) и протектины (включая самый мощный нейропротектин D1) и марежины (MaR1 и MaR2), синтезируемые из омега-3 ДГК, резолвины E-серии (производные ЭПК), липоксины и аспирин-индуцированные липоксины (производные омега-6 арахидоновой кислоты) [65, 76–78]. Название резолвинов подчеркивает значение этих липидных медиаторов в разрешении воспаления [79]. Медиаторы разрешения воспаления стимулируют очистку очага от микробных клеток и полиморфно-ядерных лейкоцитов, способствуют уменьшению боли и тромбообразования, стимулируют регенерацию тканей. Это позволяет восстановить гомеостаз и предотвратить распространение воспаления, его хронизацию и дальнейший переход в болезнь.

Резолвины D-серии обладают мощными противовоспалительными эффектами, ингибируют нейтрофильную инфильтрацию [80, 81], активируют захват макрофагами бактерий и апоптотических клеток, обладают антибактериальным эффектом, тем самым снижая дозу антибиотиков, необходимых для уничтожения и очистки от бактерий. Резолвин E1 на 40 % уменьшает подвижность лейкоцитов, снижает их трансэндотелиальную миграцию, важное звено атерогенеза [82], ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ или агонистом рецептора тромбоксана U46619 [83]. Антиагрегационный эффект отсутствовал при агрегации тромбоцитов с коллагеном. Резолвин E2 проявляет мощное противовоспалительное действие преимущественно через снижение нейтрофильной инфильтрации [84]. Резолвин E1 и аспирин-триггерный липоксин подавляли миграцию гладкомышечных клеток большой подкожной вены человека при стимуляции тромбоцитарно-зависимым ростовым фактором и уменьшали фосфорилирование его рецептора. Рецепторы к резолвину E1 и аспирин-триггерному липоксину обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов человека.

Марезины влияют на макрофаги, стимулируют рассасывание очага воспаления и регенерацию тканей [85]. Наряду с противовоспалительным действием протектина прямо ингибируют вирус гриппа, подавляя репликацию вируса. Самый мощный из них нейропротектин D1 синтезируется из ДГК через липоксигеназо-зависимый путь [74]. Его основным свойством является подавление хемотаксиса нейтрофилов: в дозе 10 ммоль/л нейропротектин снижает миграцию нейтрофилов человека примерно на 50 % [86].

Ведущей системой антитромбинов в организме человека является система антитромбина III. Она отвечает за быструю инактивацию ферментов – факторов свертывания (тромбина и всех ферментов каскада свертывания – VIIa, IXa, Xa, XIIa). В нормальных условиях антитромбин III ингибирует 75 % активности тромбина. Он синтезируется в клетках эндотелия и печени. Уже в первых исследованиях обнаружено, что содержание и активность иммунореактивного антитромбина III значительно выше у эскимосов, чем у пришлого населения (датчан). Эскимосы, эмигрировавшие в Данию, имели значительно более низкий уровень антитромбина III, чем эскимосы в Гренландии, хотя и выше, чем датчане. На фоне приема рыбьего жира уже через 3 недели отмечалось увеличение содержания антитромбина III [87].

Повышение уровня антитромбина III у эскимосов, по крайней мере частично, является следствием высокого потребления пищевых ПНЖК и, вероятно, играет роль в развитии защиты от тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний у эскимосов Гренландии и жителей приморского Севера [88]. Обращает на себя внимание, что содержание этого белка одним из первых снижается в условиях хронического стресса, неэффективной адаптации: достаточно двух ночных дежурств, чтобы у здоровых людей отмечалось его уменьшение. Тем более значимым для защиты от тромбозов и сердечно-сосудистых событий является достигнутое в результате эффективной адаптации эскимосов повышение уровня антитромбина III.

Существенных изменений со стороны системы фибринолиза не отмечено. Выявлено влияние ряда компонентов диеты эскимосов, в частности ЭПК и олеиновой кислоты, на стимуляцию синтеза ингибитора активатора плазминогена I-го типа (PAI-1) *in vitro*, однако в исследованиях *in vivo* этот эффект не подтверждался [25]. В то же время при исследовании ненцев, жителей российского Крайнего Севера, находившихся на «полярном» типе питания, отмечено снижение уровня ключевого элемента системы фибринолиза, тканевого активатора плазминогена

(t-PA), который является сериновой протеазой, катализирующей образование активного плазмина из профермента плазминогена.

Исследование адаптационных механизмов жителей Севера и системы гемостаза продолжается. При анализе адаптационных механизмов в системе гемостаза у Юпикских народов, коренных жителей Аляски и Дальнего Востока России, входящих в эскимосские народы [89], обнаружено наличие сильных обратных корреляционных связей уровня растворимого P-селектина и потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. Учитывая ограниченную доступность листовых овощей в субарктических районах, исследователи пытались выяснить, не отражается ли это на состоянии факторов протромбинового комплекса. У 36 % населения отмечен субклинический дефицит витамина K по концентрации PIVKA-II в плазме. Однако это не отражалось на уровне факторов свертывания и активности коагуляционных тестов.

Особенности полиморфизма генов факторов гемостаза, обеспечивающих адаптацию к условиям Севера

Авторы работы [89] обнаружили у эскимосов народа Юпик генетический вариант адаптации к условиям жизни в среде с низкой доступностью витамина K. У лиц этой национальности более чем в два раза чаще встречались аллели CYP4F2*3 гена гидроксилазы витамина K, чем у других мировых популяций; наличие такой мутации способствовало поддержанию относительно достаточного уровня витамина K (филлохинона) в плазме крови и в печени и снижало риск развития состояний гипокоагуляции. Содержание витамина K в тундровой зелени, измеренное в этом исследовании, было очень похоже на содержание витамина K в овощах из местной потребительской корзины.

Близкие закономерности отмечены при исследовании генов коренного населения на российском Крайнем Севере [90]. При исследовании полиморфизмов гена фермента эпоксидредуктазы витамина K (*VKORC1*) выявлено отчетливое преобладание аллелей с более медленным типом метаболизма у коренного населения (ненцев) по сравнению с частотой у пришлого населения Северо-Западного региона и населением европейской части России. Полиморфный аллель 1173T гена *VKORC1* обнаружен у 76,1 % обследованных ненцев, а аллель 3730A – у 53,2 %. Соответствующие показатели для популяции Северо-Западного региона составляют 56,5 и 61,7 %. У людей с генотипом T/T скорость синтеза, а поэтому и концентрация эпоксидредук-

тазы витамина К минимальна, в связи с этим возникает склонность к гипокоагуляции, обладающей протективным эффектом по отношению к венозной тромбоэмболии. Эпоксидредуктаза витамина К играет важную роль в обызвествлении сосудов. М. Teichert et al. выявили взаимосвязь полиморфизма 1173 с обызвествлением артерий, риск которого увеличивается на 19 % для носителей хотя бы одного Т-аллеля (цит. по [91]).

Среди наиболее часто выявляемых в мировой популяции генетических мутаций, определяющих состояние гематогенной тромбофилии, признаны мутация гена фактора V Лейден (G1691A) и мутация гена протромбина – фактора II (G20210A). Мутация фактора V Лейден сопровождается снижением скорости расщепления молекул неферментных факторов свертывания V и VIII и накоплением их в плазме крови. Она встречается у 15 % населения Южной Швеции, у 4 % европеоидов. Неожиданностью для исследователей оказалось бимодальное распределение в активности фактора свертывания плазмы V, где приблизительно 11 % образцов имели значения ниже 30 % [89].

При генетических исследованиях также обнаружено отсутствие у эскимосов и чукчей мутации гена фактора V Лейден, приводящей к гематогенной тромбофилии [2]. По данным российских исследователей, также отмечается отсутствие мутаций генов факторов V и протромбина у коренного населения российского Крайнего Севера (якутов, бурят, ненцев) или единичные случаи [92, 93]. Аналогичные данные получили при исследовании популяций лесных и тундровых ненцев специалисты ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Также статистически реже у ненцев отмечалось носительство полиморфизма гена фибриногена (фактора I) [92]. Статистически достоверные ассоциации с развитием сердечно-сосудистых заболеваний у ненцев отмечались для носительства аллелей 1691A гена фактора V и 1S65C гена *ITGB3* (GpVIII тромбоцитов), которые повышали риск развития заболеваний соответственно в 14 и 2 раза.

Более частым, чем у пришлого населения, тромбогенным полиморфизмом среди якутов, бурят и ненцев являлось носительство полиморфизма гена *SERPINE1*, который кодирует PAI-1 [92, 93]. Гомозиготное носительство полиморфизма гена *PAI-1* 4G/4G отмечалось у 32 % ненцев [94]. Избыточный синтез PAI-1 приводит к снижению активности фибринолиза; ограничение лизиса тромба в месте повреждения сосуда физиологически обусловлено в условиях высокого травматизма и объясняет широкое распространение этого полиморфизма в коренной популяции Севера.

Также в популяции российских бурят отмечалось более частое носительство полиморфного варианта VNTR в интроне 5 кодирующего эндотелиальную синтазу оксида азота гена *NOS3*, который играет существенную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и тромбогенеза. Он представлен двумя аллелями: аллель В, в котором имеются пять повторяющихся фрагментов по 27 пуриновых оснований, и аллель А, содержащий четыре таких повтора. Генотипу AA соответствует минимальный уровень базального синтеза оксида азота и максимальный уровень артериального давления, у людей с генотипом ВВ стационарная концентрация оксида азота в 2 раза больше, гетерозиготы занимают промежуточное значение по выработке данного биологического медиатора [93].

Особенности современного образа жизни у коренных народов Севера, влияние на систему гемостаза

С приходом унифицированного образа жизни и питания в настоящее время адаптационные механизмы к условиям Севера начинают утрачиваться, что характерно как для российского Севера, так и для народов Севера в целом. Несмотря на большой интерес общества к здоровому образу жизни, при исследовании потребления с питанием омега-3 ПНЖК и уровня ПНЖК в сыворотке крови молодых канадцев они оказались ниже рекомендованных значений [95].

Снижение потребления продуктов морского происхождения, богатых ПНЖК, отмечено и у народов Севера, и в популяциях с традиционно «морским» типом рациона. Данные Датского национального института общественного здоровья демонстрируют уменьшение потребления морепродуктов жителями Гренландии, наиболее значительное у людей молодого возраста и детей [96]. Исследование характера питания здоровых людей в Норвегии выявило пограничные по сравнению с рекомендуемыми значения потребления ПНЖК. Происходит замещение продуктов, богатых ПНЖК, на продукты, богатые насыщенными жирами, и превышение рекомендованных значений потребления насыщенных жиров. Содержание ДГК в эритроцитах норвежцев прямо определялось потреблением рыбьего жира [97].

В определенной степени снижение потребления морепродуктов обусловлено не только переходом на западные стереотипы питания, но и наблюдаемым в последние десятилетия загрязнением океана ртутью, в связи с чем увеличивается ее концентрация в мясе морских млекопитающих (моржей, котиков, тюленей и др.). При обследовании населения Гренландии избы-

точное содержание ртути выявлено в сыворотке крови, и необходимость снизить потребление традиционного питания из-за превышения допустимых уровней ртути приводит к потере традиционных адаптационных механизмов [96, 98].

При обследовании современного рациона питания коренных ненцев, живущих в Ненецком автономном округе, выяснилось, что его существенную часть занимают мясо и рыба. В то же время ежедневное употребление овощей и фруктов отмечали 17,7 % населения и несколько раз в неделю – 30,5 % [90]. В целом отмечалось обеднение диеты фолатами и повышение риска развития гипергомоцистеинемии.

Адаптация пришлого населения

Значительные районы в области полярного круга, Арктика, районы Крайнего Севера отличаются существенным воздействием низких температур. У жителей Севера происходят характерные адаптивные изменения системы крови, в первую очередь эритроцитов и гемоглобина. Эритропоэз у адаптированных жителей Севера, включая аборигенов, значительно усилен. Его интенсификация у северян сочетается с увеличенным распадом и снижением продолжительности жизни эритроцитов. Содержание гемоглобина и число эритроцитов находятся в пределах физиологической нормы, но возможны заметные колебания.

В ответ на экстремальные условия Севера у пришлых жителей возникает долговременный хронический стресс, в основе которого лежат процессы, способные влиять на систему гемостаза [99]. Для жителей Севера характерны относительный тромбоцитоз, повышенная активность агрегационной и секреторной функции тромбоцитов, свертывающей системы и системы фибринолиза. В связи с изменением характера окислительных реакций происходит разобщение процессов фосфорилирования и свободного окисления с доминированием последних. В тканях увеличивается продукция активных форм кислорода и снижается содержание антиоксидантов с последующим изменением структуры клеточных мембран, что в конечном итоге приводит к трансформации клеток [100, 101]. Гипоксия и свободнорадикальные процессы через активацию тромбоцитов усиливают свертывание крови [102].

При исследовании тромбоцитарного гемостаза и эндотелиальных маркеров активации у коренных ненцев, жителей Ненецкого автономного округа, отмечены активация тромбоцитов, повышение уровней Р-селектина и sCD40L, обеспечивающих лейкоцитарно-тромбоцитарную агрегацию и адгезию лейкоцитов.

Наряду с ними повышалось содержание маркеров воспаления (Lowe G.D., 2005 [96]), участвующих в формировании стрессового ответа (ИЛ-8, MCP-1), гомоцистеина, а также снижалась активность t-PA [103].

Исследования гемостаза у работников вахтового и экспедиционно-вахтового труда указывают, что триггерным механизмом, обуславливающим гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза, являются стресс-реакция, активация ПОЛ, снижение функциональной активности сосудистой стенки [104, 105]. А.М. Вершинина и соавт. показали, что при артериальной гипертензии в условиях Крайнего Севера выражены мембранодестабилизирующие процессы с чрезмерной активацией процессов перекисного окисления липидов, ослаблением антиоксидантной защиты, более выраженным нарушением липидного спектра клеточных мембран в сравнении с артериальной гипертензией умеренной климатической зоны [106].

Уровень кортизола, отражающий состояние стресса, у пришлого населения Чукотского, Таймырского и Ямало-Ненецкого автономных округов практически в два раза превышал значения жителей средних широт: 506,3+19,7, 503,0+15,5, 478,4+14,5 и 289,1+12,4 нмоль/л соответственно.

С формированием северного типа метаболизма происходит переключение энергетического обмена с углеводного на липидный [107]; взаимосвязь последнего и системы гемостаза общеизвестна [1, 18, 108]. При исследовании показателей жирового обмена и системы регуляции агрегатного состояния крови здоровых коренных жителей Эвенкии обнаружено, что для них характерны гипокоагуляция и низкоатерогенный липидный профиль. Аналогичные результаты получены при исследовании гемостаза у аборигенов Гренландии, местных жителей Якутии [102]. Это состояние можно расценить как благоприятное, препятствующее развитию и прогрессированию атеросклероза и тромбообразования [109]. В определенной мере эти изменения можно объяснить характером питания, невысоким уровнем потребления листовых овощей, богатых витамином К. Гиперкоагуляционные показатели у страдающих ИБС коренных жителей были сопоставимы с таковыми у пришлых жителей Эвенкии без ИБС. При этом у больных коренной народности отмечалось усиление противосвертывающей активности, что свидетельствовало о сохранении резервов системы гемостаза в защите от внутрисосудистого тромбообразования. У пришлых больных ИБС динамическое равновесие было нарушено в сторону гиперкоагуляции при отсутствии активации противосвертывающих механизмов [102, 110].

Большое значение в повышении устойчивости организма человека к действию экстремальных климатогеографических факторов Севера придается адаптивным метаболическим перестройкам мембран клеток. Гомеовязкостная адаптация мембран к холоду и гипоксии сопровождается накоплением в них липидов и перестройкой фосфолипидов, делающих мембрану более стабильной [111]. С накоплением липидов в мембранах клеток связывают высокий уровень окислительно-восстановительных процессов у жителей Севера [105]; М.Т. Луценко [112] высказывает мнение, что выраженная интенсивность процессов перекисного окисления липидов и низкий уровень антиоксидантной защиты патогномичны для коренных народов Севера.

Как известно, у пришлого населения Крайнего Севера содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в сыворотке крови увеличивается с удлинением стажа проживания на Севере [113]. Полученные на популяции г. Норильска данные указывают на то, что у коренного населения Севера имеется закрепленный в эволюции значительный сдвиг энергетического обмена в сторону преимущественного использования липидов. Однако то, что для коренных жителей Севера является нормой, может быть предпосылкой для развития патологии у пришлого населения [114]. Основой формирования дезадаптивных, а в последующем — патологических расстройств на Севере становится северный экологически обусловленный стресс, который сказывается на состоянии системы гемостаза [114, 115].

По данным большинства авторов, холод как экстремальный фактор способствует сдвигу гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции, поэтому тромбозы и тромбоземболии чаще возникают в осенне-зимний период. При этом сезонность в частоте тромбоземболических осложнений прослеживается по всем климатическим поясам [116–118]. Результаты исследований Н.М. Фатеевой с коллегами, полученные при обследовании здоровых лиц, проживающих в г. Тюмени, подтверждают состояние напряжения в системе гемостаза в зимнее время [119, 120]. При перемещении в Заполярье и воздействии на организм климатического контраста авторами выявлено усиление напряжения в системе гемостаза, механизмах вегетативной регуляции и повышение реактивности сердечно-сосудистой системы по гипертоническому типу.

Н.М. Фатеевой с коллегами [119–121] на основании анализа хронофизиологических исследований системы гемостаза, активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты мембран клеток у рабочих

с экспедиционно-вахтовой формой труда при меридиональных перемещениях в условия Заполярья и действии климатического контраста установлено развитие трех степеней выраженности десинхроноза. I степень десинхроноза отмечалась у вахтовиков адаптивного типа реакции и характеризовалась уменьшением мезора всех показателей гемостаза (начало свертывания крови — до 76 %, конец свертывания крови — до 94 %, тотальное свертывание крови — до 84 %, количество тромбоцитов — до 70 % от исходных значений). Косинор-анализ суточного ритма выявил наличие значимых 24-часовых ритмов основных показателей. Акрофазы изучаемых показателей распределялись на более ранние часы суток. Это свидетельствует о напряжении в системе гемостаза.

Десинхроноз II степени отмечался у вахтовиков со вторым типом реакции. Для данной группы характерна гипертензивная реакция сердечно-сосудистой системы. В системе гемостаза отмечалось снижение тотального времени свертывания крови до 72 %, увеличение количества тромбоцитов до 124 % и изменения, характеризующие процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты мембран тромбоцитов (увеличение содержания малонового диальдегида до 163 %, снижение активности супероксиддисмутазы до 83 %). Косинор-анализ выявил отсутствие значимых 24-часовых ритмов основных показателей изучаемых систем. Акрофазы изучаемых показателей распределялись на разное время суток.

Десинхроноз III степени выраженности регистрировался в основном у вахтовиков со вторым типом реакции в конце вахты. Отмечалось внутрисистемное рассогласование суточных ритмов, смещение акрофаз показателей гемостаза (тотальное свертывание крови — на 17'25" вместо 5'15"; количество тромбоцитов — на 2'20" вместо 16'58"), отсутствие значимых 24-часовых ритмов и появлением 12-часовых составляющих суточного ритма некоторых параметров. Акрофазы показателей процессов перекисного окисления липидов были разнонаправленны (содержание диеновых конъюгатов — 23'18", малонового диальдегида — 15'12", шиффовых оснований — 3'21"), а акрофазы показателей активности антиоксидантной защиты мембран тромбоцитов соответствовали: содержание α -ТФ — 20'32", активность каталазы — 20'19", супероксиддисмутазы — 17'09". Все это указывает на значительные внутрисистемные нарушения синхронизации ритмов изучаемых показателей гемодинамики, гемостаза и редокс-баланса мембран тромбоцитов.

При исследовании гематологических показателей женщин-участниц лыжного перехода по Антарктиде отмечены признаки активации системы гемостаза (увеличение среднего объема тромбоцитов при незначительной тенденции к нарастанию их общего количества). В.П. Скипетров, В.В. Мартынова [101] отмечали у 50 % обследованных в зимний период угнетение фибринолиза. E. Azevedo et al. [110] выдвинули гипотезу, что холод может являться триггерным фактором в развитии цереброваскулярной болезни, в основе которой лежат и нарушения в системе гемостаза. Имеются немногочисленные работы, приводящие другие данные: по мнению С.Л. Лашенко [122], зимний период характеризуется склонностью к гипокоагуляции с одновременным снижением активности противосвертывающей системы крови. Различия в показателях могут быть объяснимы климатогеографическими и другими особенностями региона, где проводились исследования, а также разной активностью Солнца [101].

Неблагоприятный фактор Севера заключается еще и в том, что северные широты обладают меньшим магнитным полем, чем южные, поэтому напряженные гелиогеомагнитные связи прежде всего характерны для северных территорий. Скорость свертывания крови резко увеличивается в неблагоприятные по геомагнитным возмущениям дни, что может привести к возникновению тромбозов в жизненно важных органах и системах [102].

Следует отметить, что изменения, влияющие на состояние гемостаза, затрагивают и клетки красной крови. Так, П.В. Мокрушниковым и соавт. [123] изучены показатели относительной микровязкости мембран эритроцитов у двух групп жителей пос. Самбург Ямало-Ненецкого автономного округа: коренных (тундровых и лесных ненцев) и приехавших из средней полосы России. Выявлено достоверное увеличение микровязкости в липид-липидной области взаимодействия у коренных жительниц в возрасте 46–55 лет ($p < 0,05$) по сравнению с приезжими. Повышенная микровязкость мембран может затруднить прохождение эритроцитов по микрокапиллярному руслу и привести к развитию северной гипоксии, усугубить нарушения в системе гемостаза [123–125].

Таким образом, нарушение здоровья мигрантов может быть обусловлено воздействием экстремальных погодных, геомагнитных, гравитационных и антропогенных факторов. Пришлому населению Севера присущи дезадапционные процессы, катализатором которых является окислительный стресс. Для синдрома дезадаптации характерны повышенная склонность к внутри-

сосудистой агрегации тромбоцитов, усиленное тромбообразование, снижение фибринолитической активности [102, 126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, некомпенсированные реакции хронического стресса и дезадапционные нарушения лежат в основе формирования хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, в которых участвуют все элементы и системы гемостаза. В связи с этим целесообразны их детальная оценка, выявление факторов риска, разработка методов коррекции, а также методов контроля эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Выявленные адаптивные механизмы питания эскимосов отличаются высокой эффективностью и затрагивают несколько ключевых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Агрегационная активность тромбоцитов лежит в основе формирования артериального тромба. Антитромбин III является ключевым звеном блокады тромбина, венозного тромбообразования, к тому же он наиболее зависим от хронического стресса. Молекулы клеточной адгезии участвуют в развитии сосудистого воспалительного и пролиферативного ответа.

Комбинированный ответ – это одна из составляющих высокой эффективности адапционного процесса у эскимосов. Очевидно, что профилактические мероприятия, направленные на эффективную адаптацию к Северу, также должны носить комбинированный характер и затрагивать ключевые звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

Продолжающееся изучение адапционных механизмов народов Севера и «диеты эскимосов» позволило выявить новый физиологический механизм – реакцию завершения воспалительного ответа, в котором участвуют липидные производные омега-3 и омега-6 ПНЖК; данный механизм позволяет избежать хронизации воспаления, что крайне важно для жизни на Севере в рамках традиционной культуры.

Резкое изменение условий жизни коренного населения привело к потере существенной части защитного адапционного эффекта, выработывавшегося веками. Изменение образа жизни и характера питания, появление новых факторов риска привели к росту сердечно-сосудистых заболеваний у коренного населения. Вместе с тем резкая смена образа жизни и недостаточный адапционный эффект у пришлого населения Крайнего Севера ведут к увеличению артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца. Насущной зада-

чей является выработка новых адаптационных механизмов, рекомендаций, продуктов лечебного питания и оценка их влияния на состояние физиологических систем.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ройтман Е.В.** Обзор. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. № 3. С. 13–27.
2. **Arbour L., Asuri S., Whittome B., Polanco F., Hegele R.A.** The genetics of cardiovascular disease in Canadian and international aboriginal populations // *Can. J. Cardiol.* 2015. Vol. 31, N 9. P. 1094–1115.
3. **Dyerberg J., Bang H.O.** Lipid metabolism, atherogenesis, and haemostasis in Eskimos: the role of the prostaglandin-3 family // *Haemostasis.* 1979. Vol. 8, N 3-5. P. 227–233.
4. **Marckmann P., Gronbaek M.** Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 53, N 8. P. 585–590.
5. **Ruxton C.H., Reed S.C., Simpson M.J., Millington K.J.** The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2004. Vol. 17, N 5. P. 449–459.
6. **Chateau-Degat M.L., Dewailly E., Louchini R., Counil E., Noel M., Ferland A., Lucas M., Valera B., Ekoe J.M., Ladouceur R., Dery S., Egeland G.** Cardiovascular burden and related risk factors among Nunavik (Quebec) Inuit: insights from baseline findings in the circumpolar Inuit health in transition cohort study // *Can. J. Cardiol.* 2010. Vol. 26, N 6. P. 190–196.
7. **Fodor J.G., Helis E., Yazdekhashti N., Vohnout B.** «Fishing» for the origins of the «Eskimos and heart disease» story: facts or wishful thinking? // *Can. J. Cardiol.* 2014. Vol. 30, N 8. P. 864–868.
8. **Kromhout D., Bosschieter E.B., de Lezenne Coulander C.** The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1985. Vol. 312, N 19. P. 1205–1209.
9. **De Caterina R.** n-3 fatty acids in cardiovascular disease // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364, N 25. P. 2439–2450.
10. **Albert C.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J., Ajani U.A., Carey V.J., Willett W.C., Ruskin J.N., Manson J.E.** Fish consumption and risk of sudden cardiac death // *JAMA.* 1998. Vol. 279, N 1. P. 23–28.
11. **Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E.L., Willett W.C.** Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 332, N 15. P. 977–982.
12. **Morris M.C., Manson J.E., Rosner B., Buring J.E., Willett W.C., Hennekens C.H.** Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study // *Am. J. Epidemiol.* 1995. Vol. 142, N 2. P. 166–175.
13. **Savelieva I., Kourliouros A., Camm J.** Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010. Vol. 381, N 3. P. 1–13.
14. **Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., Weinmann S., Wicklund K.G., Albright J., Bovbjerg V., Arbogast P., Smith H., Kushi L.H.** Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // *JAMA.* 1995. Vol. 274, N 17. P. 1363–1367.
15. **Siscovick D.S., Raghunathan T., King I., Weinmann S., Bovbjerg V.E., Kushi L., Cobb L.A., Copass M.K., Psaty B.M., Lemaitre R., Retzlaff B., Knopp R.H.** Dietary intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71, N 1 Suppl. P. 208S–212S.
16. **Mozaffarian D., Wu J.H.** Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58, N 20. P. 2047–2067.
17. **Mozaffarian D., Marchioli R., Macchia A., Silletta M.G., Ferrazzi P., Gardner T.J., Latini R., Libby P., Lombardi F., O'Gara P.T., Page R.L., Tavazzi L., Tognoni G.** Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 308, N 19. P. 2001–2011.
18. **Tarantino G., Saldalamacchia G., Conca P., Arena A.** Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22, N 3. P. 293–303.
19. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico // *Lancet.* 1999. Vol. 354, N 9177. P. 447–455.
20. **Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., Rogers S., Holliday R.M., Sweetnam P.M., Elwood P.C., Deadman N.M.** Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) // *Lancet.* 1989. Vol. 2, N 8666. P. 757–761.
21. **Yusof H.M., Miles E.A., Calder P.** Influence of very long-chain n-3 fatty acids on plasma markers of inflammation in middle-aged men // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2008. Vol. 78, N 3. P. 219–228.
22. **Macchia A., Grancelli H., Varini S., Nul D., Laffaye N., Mariani J., Ferrante D., Badra R., Figal J., Ramos S., Tognoni G., Doval H.C.** Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: results of the FORWARD (Randomized Trial to Assess Efficacy of PUFA for the Maintenance of Sinus Rhythm in Persistent Atrial Fibrillation) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61, N 4. P. 463–468.

23. **Ramel A., Martinez A., Kiely M., Morais G., Bandarra N.M., Thorsdottir I.** Beneficial effects of long-chain n-3 fatty acids included in an energy-restricted diet on insulin resistance in overweight and obese European young adults // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51, N 7. P. 1261–1268.
24. **Thies F., Miles E.A., Nebe-von-Caron G., Powell J.R., Hurst T.L., Newsholme E.A., Calder P.C.** Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults // *Lipids*. 2001. Vol. 36, N 11. P. 1183–1193.
25. **Lunn J., Theobald H.E.** The health effects of dietary unsaturated fatty acids // *Nutrition Bull.* 2006. Vol. 31, N 3. P. 178–224.
26. **Pairet M., Engelhardt G.** Distinct isoforms (COX-1 and COX-2) of cyclooxygenase: possible physiological and therapeutic implications // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 10, N 1. P. 1–17.
27. **Smith W.L.** Cyclooxygenases, peroxide tone and the allure of fish oil // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2005. Vol. 17, N 2. P. 174–182.
28. **Christensen J.H., Korup E., Aaroe J., Toft E., Moller J., Rasmussen K., Dyerberg J., Schmidt E.B.** Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79, N 12. P. 1670–1673.
29. **Lluis L., Taltavull N., Munoz-Cortes M., Sanchez-Martos V., Romeu M., Giralt M., Molinar-Toribio E., Torres J.L., Perez-Jimenez J., Pazos M., Mendez L., Gallardo J.M., Medina I., Nogues M.R.** Protective effect of the omega-3 polyunsaturated fatty acids: Eicosapentaenoic acid/Docosahexaenoic acid 1:1 ratio on cardiovascular disease risk markers in rats // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. P. 140.
30. **Kelley D.S., Taylor P.C., Nelson G.J., Schmidt P.C., Ferretti A., Erickson K.L., Yu R., Chandra R.K., Mackey B.E.** Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men // *Lipids*. 1999. Vol. 34, N 4. P. 317–324.
31. **Trebble T., Arden N.K., Stroud M.A., Wootton S.A., Burdge G.C., Miles E.A., Ballinger A.B., Thompson R.L., Calder P.C.** Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation // *Br. J. Nutr.* 2003. Vol. 90, N 2. P. 405–412.
32. **Hudert C.A., Weylandt K.H., Lu Y., Wang J., Hong S., Dignass A., Serhan C.N., Kang J.X.** Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103, N 30. P. 11276–11281.
33. **Schiano V., Laurenzano E., Brevetti G., De Maio J.I., Lanero S., Scopacasa F., Chiariello M.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid in peripheral arterial disease: effect on lipid pattern, disease severity, inflammation profile, and endothelial function // *Clin. Nutr.* 2008. Vol. 27, N 2. P. 241–247.
34. **Croset M., Lagarde M.** *In vitro* incorporation and metabolism of icosapentaenoic and docosahexaenoic acids in human platelets-effect on aggregation // *Thromb. Haemost.* 1986. Vol. 56, N 1. P. 57–62.
35. **Jorgensen K.A., Hoj Nielsen A., Dyerberg J.** Hemostatic factors and renin in Greenland Eskimos on a high eicosapentaenoic acid intake. Results of the Fifth Umanak Expedition // *Acta Med. Scand.* 1986. Vol. 219, N 5. P. 473–479.
36. **Kramer H.J., Stevens J., Grimminger F., Seeger W.** Fish oil fatty acids and human platelets: dose-dependent decrease in dienoic and increase in trienoic thromboxane generation // *Biochem. Pharmacol.* 1996. Vol. 52, N 8. P. 1211–1217.
37. **Swann P.G., Venton D.L., le Breton G.C.** Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid are antagonists at the thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor in human platelets // *FEBS Lett.* 1989. Vol. 243, N 2. P. 244–246.
38. **Massaro M., Habib A., Lubrano L., del Turco S., Lazzarini G., Bourcier T., Weksler B.B., de Caterina R.** The omega-3 fatty acid docosahexaenoate attenuates endothelial cyclooxygenase-2 induction through both NADP(H) oxidase and PKC epsilon inhibition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103, N 41. P. 15184–15189.
39. **Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., de Caterina R.** Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2008. Vol. 79, N 3-5. P. 109–115.
40. **Uauy R., Castillo C.** Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133, N 9. P. 2962S–2972S.
41. **Макарова С.Г., Вишнева Е.А.** Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов -3 и -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // *Педиатр. фармакология* 2013. Т. 10, № 4. С. 80–88.
42. **Lemaitre D., Vericel E., Polette A., Lagarde M.** Effects of fatty acids on human platelet glutathione peroxidase: possible role of oxidative stress // *Biochem. Pharmacol.* 1997. Vol. 53, N 4. P. 479–486.
43. **Сорокин А.В., Лазаренко В.А., Прибылов С.А.** Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и аспирин как источники нового класса биологически активных веществ: теория и практика // *Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2013. № 3. С. 114–122.
44. **Mori T.A., Woodman R.J., Burke V., Puddey I.B., Croft K.D., Beilin L.J.** Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. Vol. 35, N 7. P. 772–781.
45. **Li X.L., Steiner M.** Dose response of dietary fish oil supplementations on platelet adhesion // *Arterioscler. Thromb.* 1991. Vol. 11, N 1. P. 39–46.
46. **Hornstra G.** Influence of dietary fat type on arterial thrombosis tendency // *J. Nutr. Health Aging*. 2001. Vol. 5, N 3. P. 160–166.
47. **Vanschoonbeek K., Feijge M.A., Paquay M., Rosing J., Saris W., Klufft C., Giesen P.L., de Maat M.P., Heemskerk J.W.** Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level

- and thrombin generation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, N 9. P. 1734–1740.
48. **de Roos B., Geelen A., Ross K., Rucklidge G., Reid M., Duncan G., Caslake M., Horgan G., Brouwer I.A.** Identification of potential serum biomarkers of inflammation and lipid modulation that are altered by fish oil supplementation in healthy volunteers // *Proteomics*. 2008. Vol. 8, N 10. P. 1965–1974.
 49. **de Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I.A.** Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 158, N 2. P. 413–428.
 50. **Begtrup K.M., Krag A.E., Hvas A.M.** No impact of fish oil supplements on bleeding risk: a systematic review // *Dan. Med. J.* 2017. Vol. 64, N 5.
 51. **Thorngren M., Gustafson A.** Effects of 11-week increases in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation // *Lancet*. 1981. Vol. 2, N 8257. P. 1190–1193.
 52. **Larson M.K., Ashmore J.H., Harris K.A., Vogelaaar J.L., Pottala J.V., Sprehe M., Harris W.S.** Effects of omega-3 acid ethyl esters and aspirin, alone and in combination, on platelet function in healthy subjects // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 100, N 4. P. 634–641.
 53. **Lee H.N., Surh Y.J.** Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol. 84, N 10. P. 1340–1350.
 54. **Weber C., Erl W., Pietsch A., Danesch U., Weber P.C.** Docosahexaenoic acid selectively attenuates induction of vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent monocytic cell adhesion to human endothelial cells stimulated by tumor necrosis factor-alpha // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15, N 5. P. 622–628.
 55. **Mbodji K., Charpentier C., Guerin C., Querec C., Bole-Feysot C., Aziz M., Savoye G., Dechelotte P., Marion-Letellier R.** Adjunct therapy of n-3 fatty acids to 5-ASA ameliorates inflammatory score and decreases NF-kappaB in rats with TNBS-induced colitis // *J. Nutr. Biochem.* 2013. Vol. 24, N 4. P. 700–705.
 56. **Kang J.X., Weylandt K.H.** Modulation of inflammatory cytokines by omega-3 fatty acids // *Subcell. Biochem.* 2008. Vol. 49. P. 133–143.
 57. **Calder P.C.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 75, N 3. P. 645–662.
 58. **Pillai P.S., Leeson S., Porter T.F., Owens C.D., Kim J.M., Conte M.S., Serhan C.N., Gelman S.** Chemical mediators of inflammation and resolution in post-operative abdominal aortic aneurysm patients // *Inflammation*. 2012. Vol. 35, N 1. P. 98–113.
 59. **Кухарчук В.В., Сумароков А.Б., Каминный А.И., Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Широкова Т.Е., Мазур Н.А.** Клеточные и биохимические предпосылки применения омега-3 ПНЖК для профилактики и лечения ИБС // *PMЖ: Рус. мед. журн.* 2007. № 4. С. 290–296.
 60. **Scirica B.M., Morrow D.A.** Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out // *Circulation*. 2006. Vol. 113, N 17. P. 2128–2134; discussion 2151.
 61. **Spector A.A., Norris A.W.** Action of epoxyeicosatrienoic acids on cellular function // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 292, N 3. P. C996–C1012.
 62. **Node K., Huo Y., Ruan X., Yang B., Spiecker M., Ley K., Zeldin D.C., Liao J.K.** Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids // *Science*. 1999. Vol. 285, N 5431. P. 1276–1279.
 63. **Spector A.A., Fang X., Snyder G.D., Weintraub N.L.** Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function // *Prog. Lipid Res.* 2004. Vol. 43, N 1. P. 55–90.
 64. **Serhan C.N., Chiang N., van Dyke T.E.** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8, N 5. P. 349–361.
 65. **Serhan C.N.** Treating inflammation and infection in the 21st century: new hints from decoding resolution mediators and mechanisms // *FASEB J.* 2017. Vol. 31, N 4. P. 1273–1288.
 66. **Hansson G.K.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, N 16. P. 1685–1695.
 67. **Dalli J., Serhan C.N.** Specific lipid mediator signatures of human phagocytes: microparticles stimulate macrophage efferocytosis and pro-resolving mediators // *Blood*. 2012. Vol. 120, N 15. P. e60–e72.
 68. **Costanzo S., di Niro V., di Castelnuovo A., Gianfagna F., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L.** Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013. Vol. 146, N 4. P. 906–911.
 69. **Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., Eda S., Eiriksdottir G., Rumley A., Lowe G.D., Pepys M.B., Gudnason V.** C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 14. P. 1387–1397.
 70. **Grundt H., Nilsen D.W., Mansoor M.A., Hetland O., Nordoy A.** Reduction in homocysteine by n-3 polyunsaturated fatty acids after 1 year in a randomised double-blind study following an acute myocardial infarction: no effect on endothelial adhesion properties // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003. Vol. 33, N 2. P. 88–95.
 71. **Fujioka S., Hamazaki K., Itomura M., Huan M., Nishizawa H., Sawazaki S., Kitajima I., Hamazaki T.** The effects of eicosapentaenoic acid-fortified food on inflammatory markers in healthy subjects--A randomized, placebo-controlled, double-blind study // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2006. Vol. 52, N 4. P. 261–265.
 72. **Fer M., Dreano Y., Lucas D., Corcos L., Salaun J.P., Berthou F., Amet Y.** Metabolism of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids by recombinant human cytochromes P450 // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 471, N 2. P. 116–125.
 73. **Gajos G., Rostoff P., Undas A., Piwowska W.** Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI

- (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55, N 16. P. 1671–1678.
74. **Hong S., Gronert K., Devchand P.R., Moussignac R.L., Serhan C.N.** Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278, N 17. P. 14677–14687.
 75. **Vega-Lopez S., Kaul N., Devaraj S., Cai R.Y., German B., Jialal I.** Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers // *Metabolism.* 2004. Vol. 53, N 2. P. 236–240.
 76. **Engstrom K., Wallin R., Saldeen T.** Effect of low-dose aspirin in combination with stable fish oil on whole blood production of eicosanoids // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2001. Vol. 64, N 6. P. 291–297.
 77. **Chiang N., Serhan C.N.** Aspirin triggers formation of anti-inflammatory mediators: New mechanism for an old drug // *Discov. Med.* 2004. Vol. 4, N 24. P. 470–475.
 78. **Serhan C.N., Dalli J., Colas R.A., Winkler J.W., Chiang N.** Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1851, N 4. P. 397–413.
 79. **Zhang M.J., Spite M.** Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids // *Annu. Rev. Nutr.* 2012. Vol. 32. P. 203–227.
 80. **Serhan C.N., Hong S., Gronert K., Colgan S.P., Devchand P.R., Mirick G., Moussignac R.L.** Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196, N 8. P. 1025–1037.
 81. **Ho K.J., Spite M., Owens C.D., Lancero H., Kroemer A.H., Pande R., Creager M.A., Serhan C.N., Conte M.S.** Aspirin-triggered lipoxin and resolvin E1 modulate vascular smooth muscle phenotype and correlate with peripheral atherosclerosis // *Am. J. Pathol.* 2010. Vol. 177, N 4. P. 2116–2123.
 82. **Serhan C.N., Clish C.B., Brannon J., Colgan S.P., Chiang N., Gronert K.** Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192, N 8. P. 1197–1204.
 83. **Dona M., Fredman G., Schwab J.M., Chiang N., Arita M., Goodarzi A., Cheng G., von Andrian U.H., Serhan C.N.** Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets // *Blood.* 2008. Vol. 112, N 3. P. 848–855.
 84. **Tjonahen E., Oh S.F., Siegelman J., Elangovan S., Percarpio K.B., Hong S., Arita M., Serhan C.N.** Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis // *Chem. Biol.* 2006. Vol. 13, N 11. P. 1193–1202.
 85. **Moore K.J., Tabas I.** Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // *Cell.* 2011. Vol. 145, N 3. P. 341–355.
 86. **Colas R.A., Shinohara M., Dalli J., Chiang N., Serhan C.N.** Identification and signature profiles for proresolving and inflammatory lipid mediators in human tissue // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014. Vol. 307, N 1. P. C39–C54.
 87. **Brox J.H., Killie J.E., Osterud B., Holme S., Nordoy A.** Effects of cod liver oil on platelets and coagulation in familial hypercholesterolemia (type IIa) // *Acta Med. Scand.* 1983. Vol. 213, N 2. P. 137–144.
 88. **Bellentani S., Marino M.** Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Ann. Hepatol.* 2009. Vol. 8, Suppl 1. P. S4–S8.
 89. **Au N.T., Reyes M., Boyer B.B., Hopkins S.E., Black J., O'Brien D., Fohner A.E., Yracheta J., Thornton T., Austin M.A., Burke W., Thummel K.E., Rettie A.E.** Dietary and genetic influences on hemostasis in a Yup'ik Alaska Native population // *PLoS One.* 2017. Vol. 12, N 4. P. e0173616.
 90. **Белова Н.И., Лавринов П.А., Воробьева Н.А.** Особенности алиментарного статуса коренных жителей Ненецкого автономного округа // *Бюл. СГМУ.* 2012. № 2. С. 59–60.
 91. **Белова Н.И., Лавринов П.А., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Зуева Т.Н.** Особенности распространения полиморфизмов гена *VKORC1* среди коренного населения европейской части Крайнего Севера Российской Федерации // *Гематология и трансфузиология.* 2012. № 3. С. 31.
 92. **Леушева Ю.И.** Исследование полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза у жителей Крайнего Севера // *Бюл. СГМУ.* 2012. № 2. С. 63–64.
 93. **Трифоновна Е.А., Сереброва В.Н., Габидулина Т.В., Бухарина И.Ю., Бутко Ю.К., Ворожищева А.Ю., Павлова К.К., Максимова Н.Р., Еремина Е.Р., Степанов В.А.** Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения // *Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: сб. науч. тр. Вып. 10.* Томск: Печатная мануфактура, 2014. С. 161–168.
 94. **Белова Н.И., Воробьева Н.А.** Распространенность полиморфизма протромбогенных генов системы гемостаза в популяции ненцев Ненецкого автономного округа // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2015. № 4. С. 20–26.
 95. **Garneau V., Rudkowska I., Paradis A.M., Godin G., Julien P., Perusse L., Vohl M.C.** Omega-3 fatty acids status in human subjects estimated using a food frequency questionnaire and plasma phospholipids levels // *Nutr. J.* 2012. Vol. 11. P. 46.
 96. **Bjerregaard P., Mulvad G.** The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health // *Int. J. Circumpolar Health.* 2012. Vol. 71. P. 18588.
 97. **Min Y., Blois A., Geppert J., Khalil F., Ghebremeskel K., Holmsen H.** Dietary fat intake, circulating and membrane fatty acid composition of healthy Norwegian men and women // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2014. Vol. 27, N 1. P. 69–75.

98. **Hu X.F., Laird B.D., Chan H.M.** Mercury diminishes the cardiovascular protective effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the modern diet of Inuit in Canada // *Environ. Res.* 2017. Vol. 152. P. 470–477.
99. **Кобзева Т.В., Беспалова Т.А.** Гемостатическая реактивность организма при стрессе // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2003. № 3. С. 36–40.
100. **Бойко Е.Р., Бичкаева Ф.А.** Фосфолипидный профиль у жителей Европейского Севера России // *Физиол. человека.* 2000. Т. 26, № 2. С. 105–110.
101. **Скипетров В.П., Мартынова В.В.** Сезонная динамика гемостаза и фибринолиза в средней полосе России // *Гематология и трансфузиология.* 1993. № 3. С. 28–30.
102. **Хаснулин В.И., Вильгельм В.Д., Скосырева Г.А.** Современный взгляд на народную медицину Севера. Новосибирск, 1999. 281 с.
103. **Белова Н.И., Воробьева Н.А.** Маркеры воспаления сосудистой стенки в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа // *Учен. зап. Первого СПбГМУ.* 2016. Т. XXIII, № 1. С. 32–36.
104. **Агаджанян Н.А., Георгиева С.А., Гладилин Г.П.** Влияние вахтового и экспедиционно-вахтового методов трудовой деятельности на гемостатическую функцию организма // *Физиол. человека.* 1997. Т. 23, № 5. С. 103–107.
105. **Вахнина Н.А.** Содержание продуктов свободнорадикального окисления в крови жителей Европейского Севера // *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2011. № 9. С. 182–185.
106. **Петелина Т.И., Вершинина А.М., Гапон Л.И., Шуркевич Н.П., Бажухина И.Ф., Савельева Н.Ю.** Эффективность эмоксипина в лечении артериальной гипертензии на Крайнем Севере // *Клин. медицина.* 1999. № 12. С. 43–46.
107. **Martin de Santa Olalla L., Sanchez Muniz F.J., Vaquero M.P.** N-3 fatty acids in glucose metabolism and insulin sensitivity // *Nutr. Hosp.* 2009. Vol. 24, N 2. P. 113–127.
108. **Астафьева И.А., Ли Е.Д., Данилова Л.Л., Баринов В.Г., Верткин А.Л., Мартынов А.И.** Влияние антилипидемической терапии на гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология.* 1996. Т. 5. С. 11–16.
109. **Merched A.J., Ko K., Gotlinger K.H., Serhan C.N., Chan L.** Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators // *FASEB J.* 2008. Vol. 22, N 10. P. 3595–3606.
110. **Azevedo E., Ribeiro J.A., Lopes F., Martins R., Barros H.** Cold: a risk factor for stroke? // *J. Neurol.* 1995. Vol. 242, N 4. P. 217–221.
111. **Зайцева О.И., Терешенко В.П., Колодяжная Т.А., Дворяшина Е.М.** Адаптивные вариации фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей различных регионов Сибири // *Сиб. мед. обозрение.* 2008. Т. 51, № 3. С. 18–21.
112. **Луценко М.Т.** Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // *Бюл. физиологии и патол. дыхания.* 1998. № 1. С. 1–14.
113. **Старцева О.Н., Белоусов В.В., Фролова О.В.** Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера // *Клин. лаб. диагностика.* 2007. № 8. С. 22–24.
114. **Панин Л.Е.** Человек в экстремальных условиях Арктики // *Бюл. СО РАМН.* 2010. № 3. С. 92–98.
115. **Николаев Ю.А., Дарянина С.А., Пальцев А.И., Кейль В.Р., Кузнецова И.Ю., Митрофанов И.М.** Эпидемиология, патогенез, профилактика и лечение артериальной гипертензии у пришлого населения на Севере. Новосибирск, 2005. 200 с.
116. **Брезицкая О.Н., Ноздрачев К.Г., Ганкин М.И.** Показатели гемостаза при ишемической болезни сердца у коренных и пришлых жителей Севера // *Пробл. гематологии и переливания крови.* 1998. № 3. С. 37–39.
117. **Daviglus M.L., Stamler J., Orenicia A.J., Dyer A.R., Liu K., Greenland P., Walsh M.K., Morris D., Shekelle R.B.** Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, N 15. P. 1046–1053.
118. **Lau G.** Pulmonary thromboembolism is not uncommon-results and implications of a five-year study of 116 necropsies // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1995. Vol. 24, N 3. P. 356–365.
119. **Ватеева Н.М.** Адаптивные реакции систем гемостаза и гемодинамики вахтовиков в условиях Заполярья // *Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы X Междунар. симп. М., 2001.* С. 551.
120. **Фатеева Н.М., Колесник Ю.Ю., Колпаков В.В.** Особенности перестройки биоритмов системы гемостаза человека при транскрипционных производственных перемещениях // *Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы VIII Междунар. симп. М., 1998.* С. 393.
121. **Фатеева Н.М., Абубакирова О.Ю.** Хронобиологические исследования показателей гемостаза, перекисного окисления липидов в условиях Крайнего Севера // *Вестн. РУДН. Сер. Мед.* 2010. № 3. С. 201–203.
122. **Лашенко Л.С.** Влияние сезонов года и погодных факторов на состояние систем гемостаза и фибринолиза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1986.
123. **Мокрушников П.В., Осипова Л.П., Гольцова Т.В., Розуменко А.А.** Микровязкость мембран эритроцитов у жителей пос. Самбург Ямало-Ненецкого автономного округа // *Якут. мед. журн.* 2016. № 2. С. 15–16.
124. **Куницын В.Г., Мокрушников П.В., Панин Л.Е.** Механизм микроциркуляции эритроцита в капиллярном русле при физиологическом сдвиге рН // *Бюл. СО РАМН.* 2005. № 5. С. 28–32.
125. **Панин Л.Е., Мокрушников П.В.** Взаимодействие синтетических производных витамина Е на реологические свойства эритроцитарных мембран // *Вестн. НГПУ.* 2013. № 5. С. 101–110.
126. **Салкина С.В.** Влияние препарата эмоксипина на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз при холодном воздействии на организм // *Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы VIII Междунар. симп. М., 1998.* С. 332.

HEMOSTASIS AND LIPID PROFILE FEATURES IN THE NORTH

A.A. Gromov¹, M.V. Kruchinina^{1,2}, V.N. Kruchinin³

*¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

*²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

*³Rzhanov Institute of Semiconductor Physics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 13*

The reviews analyzed the research data of recent decades, as a result of which the features of the hemostatic system and lipid profile in the North were studied, which allows us to look at development under conditions of successful adaptation to adverse conditions, as well as from the standpoint of inadequate reactivity of the system leading to the development of pathology. The results of meta-analyses according to the association of the “Eskimo diet” with a hemostasis system, which analyzes the mechanisms of the antiplatelet effect of the omega-3 polyunsaturated fatty acids, are described in detail, a new physiological phenomenon of adaptation in the North is described - the reaction of the transformation of the inflammatory response, illuminated by new groups of physiological mediators (resolvines, maresins, etc.). Peculiarities of polymorphism of hemostasis factor genes that provide adaptation to the conditions of the North are noted. Affect the hemostatic system, adaptation mechanisms of the newcomer population.

Keywords: hemostasis system, lipid profile, North, adaptation, mechanisms.

*Статья поступила 10 сентября 2019 г.
Принята к печати 18 сентября 2019 г.*