



СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.В. Строгий¹, О.Н. Волкова¹, В.Д. Юшко¹, Е.В. Кильчевская²

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра пропедевтики детских болезней¹. E-mail: vstrogiy@rambler.ru

Учреждение здравоохранения «2-я детская клиническая больница», г. Минск²

УДК 616.12-008.331-053.2:616-005.1

Ключевые слова: дети, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, артериальная гипертензия, ожирение, атеросклероз

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. В.В. Строгий, О.Н. Волкова, В.Д. Юшко, Е.В. Кильчевская. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей с артериальной гипертензией. *Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 387–391.

Значительную роль в развитии осложнений артериальной гипертензии играет состояние свертывающей системы крови, которое определяется показателями первичного (сосудисто-тромбоцитарного) и вторичного (коагуляционного) звеньев гемостаза, а также активностью противосвертывающей и фибринолитической систем крови.

Целью исследования стало изучение состояния первичного гемостаза у детей с артериальной гипертензией (АГ) и оценка влияния на него ожирения, отягощенной наследственности по атеросклерозу. Исследование первичного звена гемостаза включало оценку количественного содержания тромбоцитов у 146 детей с АГ. У 49 обследованных детей АГ сочеталась с ожирением, у 53 – с отягощенной наследственностью по атеросклерозу и 44 ребенка имели АГ без сопутствующей патологии. Отклонения первичного гемостаза у детей с АГ в целом характеризовались увеличением степени и скорости процесса агрегации при различных концентрациях агреганта, но более выраженных при малых концентрациях раствора АДФ (0,5 мкмоль/л); повышением адгезивного потенциала тромбоцитов. Ожирение способствовало максимальному росту адгезивно-агрегационного потенциала тромбоцитов у детей с АГ. Наличие отягощенной наследственности по атеросклерозу у детей с АГ способствовало более выраженному увеличению агрегационных и адгезионных свойств тромбоцитов, вызванному дислипидемией, наследственной предрасположенностью.

THE STATE OF VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS IN CHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.V. Strogiiy¹, O.N. Volkova¹, V.D. Yushko¹, E.V., Kilchevskaya²

Educational institution «Belarusian State Medical University», Department of propaedeutics of childhood diseases¹
Establishment of public health services «2nd Children's Clinical Hospital», Minsk²

Key words: children, vascular-platelet hemostasis, arterial hypertension, obesity, atherosclerosis

FOR REFERENCES. V.V. Strogiiy, O.N. Volkova, V.D. Yushko, E.V., Kilchevskaya. The state of vascularplatelet hemostasis in children with arterial hypertension. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2018, vol. 2, № 2, pp. 387–391.

The purpose of the study was to study the state of primary hemostasis in children with arterial hypertension (AH) and assess the effect on obesity, weighed heredity of atherosclerosis. The study of primary hemostasis was performed by studying the number and function of platelets among 146 children with hypertension. Of these, 49 children had concomitant obesity, 53 children had hereditary atherosclerosis and 44 children had AH without concomitant pathology. Children with AH have an increase of the aggregation process at more pronounced at low concentrations of the ADP solution (0.5 mmol / L) and enhancing the adhesive properties of the platelets themselves. Obesity promotes maximum growth of adhesive-aggregation potential of platelets in children with AH. The presence of weighed heredity in atherosclerosis in patients with AH promoted a more pronounced increase in aggregation and adhesive properties of platelets, caused by dyslipidemia, hereditary predisposition.

Значительную роль в развитии осложнений артериальной гипертензии играет состояние свертывающей системы крови, которое определяется показателями первичного (сосудисто-тромбоцитарного) и вторичного (коагуляционного) звеньев гемостаза, а также активностью противосвертывающей и фибринолитической систем крови [1, 2]. Впервые риск развития сосудистых поражений у взрослых

людей с артериальной гипертензией (АГ) был доказан результатами Фрамингемского исследования, установившими зависимость между максимальными значениями концентрации фибриногена в популяции и развитием тромбоза [3]. Кроме повышения уровня фибриногена доказана тромбогенная роль VII фактора свертывания (проконвертин), VIII фактора (антигемофильный глобулин А), IX и XII факторов свертывания.



Изменения состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при артериальной гипертензии изучены в меньшей степени. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза представлено тромбоцитами (основными элементами данного вида гемостаза), основной функцией которых являются процессы тромбообразования посредством агрегации и адгезии. Кроме тромбоцитов в первичном гемостазе принимает участие фибриноген, фактор Виллебранда, а также эндотелий сосудистой стенки [2]. Особый интерес представляет работа, выполненная N.D. Vaziri и соавт. (2004). Они обнаружили, что уровень тромбоцитарного фактора Виллебранда (FwI) у взрослых достоверно выше в группе с АГ, чем у здоровых, и что он положительно коррелирует с диастолическим артериальным давлением, индексом массы миокарда левого желудочка, толщиной задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки. M.E.C. Dockrell и соавт. (1999) обследовали группу молодых людей с различной предрасположенностью к артериальной гипертензии, которая оценивалась по показателям АГ у обследуемых и их родителей. Было выявлено, что у молодых людей, чьи родители страдали гипертензией, повышение уровня АГ положительно коррелировало с эндотелином-1 агрегации тромбоцитов, вызванной адреналином, чего не наблюдалось в группе молодых людей, родители которых имели нормальное АГ. Данный факт можно рассматривать как проявление семейной предрасположенности к АГ [4].

Существуют единичные работы, посвященные исследованию данной проблемы у детей. Изучая процессы агрегации тромбоцитов у детей с нарушением липидного профиля из семей с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям, A. Khalil и соавт. (1997) выявили у них увеличение индекса агрегации тромбоцитов. О повышении в плазме уровней некоторых показателей первичного звена гемостаза у подростков при отягощенной по атеросклерозу наследственности свидетельствуют данные W. Wojakowski и соавт. [5]. У обследованных было выявлено значительное и достоверное повышение уровня фактора Виллебранда по сравнению с контрольной группой, а также увеличение содержания эндотелина-1, простаглицлина, тромбосана, что свидетельствует о нарушении первичного звена системы гемостаза.

Таким образом, состояние первичного гемостаза у детей, имеющих артериальную гипертензию, остается мало изученным и характеризуется повышением тромбогенного потенциала. При этом не известна прогностическая роль и не установлены причины, влияющие на ускорение агрегационных процессов у детей в условиях артериальной гипертензии.

Цель исследования. Изучение состояния первичного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей с артериальной гипертензией и оценка влияния на него ожирения, отягощенной наследственности по атеросклерозу.

Методы исследования

Системы первичного гемостаза исследовались традиционными методами [2] в учреждении здравоохранения

«2-я детская больница» среди 146 детей с АГ. У 49 детей АГ сочеталась с ожирением, у 53 детей с отягощенной наследственностью по атеросклерозу (отцы перенесли инфаркт миокарда до 60-летнего возраста) и 44 ребенка имело АГ без сопутствующей патологии. Контрольную группу, однородную по полу и возрасту, составило 26 здоровых детей без факторов риска сердечно-сосудистой патологии. Всем детям с АГ диагноз устанавливался на основании данных суточного мониторинга АГ, длительности заболевания, на основании международных критериев [6]. Диагностика ожирения у детей проводилась на основании принятых инструкций [7, 8] и распределения значений индекса массы тела (в контроле – 21,8 (19,7–23,3), при ожирении – 29,4(27,2–33,1) кг/м²; U=18; p<0,001). Всем детям проводилось определение традиционных показателей липидограммы. Среди 27,9 % детей с отягощенной наследственностью по атеросклерозу выявлены проатерогенные изменения липидограмм. В целом, в данной подгруппе индекс атерогенности составил 3,7±0,1 ед. (в контроле 2,2 ±0,08 ед.; p<0,001).

Исследование первичного звена гемостаза включало оценку количественного содержания тромбоцитов (проведена на гематологическом анализаторе «Micros 60» (Франция). Агрегационные свойства тромбоцитов оценены при различных концентрациях раствора АДФ (0,5; 1,5; 2,5 мкмоль/л) на анализаторе AP 2110 (фирма «Solar», Беларусь) турбидиметрическим методом путем непрерывного измерения коэффициента светопропускания и выстраивания в последующем временных графиков, отражающих степень и скорость процесса агрегации. In vitro, после добавления индуктора агрегации АДФ к плазме, богатой тромбоцитами, вначале изменяется форма пластинок, затем наступает первая фаза агрегации (первичная агрегация), обусловленная агрегационным средством – раствором АДФ. После первичной агрегации крутизна агрегационной кривой понижается, из тромбоцитов высвобождаются биологически активные соединения (АДФ, адреналин, серотонин, тромбоксаны и др.), которые вызывают новую волну агрегации – вторичную агрегацию, что отражается на агрегатограмме вторичным пиком. При этом исследовалось также содержание FwI, выделяемого тромбоцитами в ответ на индукцию агрегации. Косвенно, на основании его концентрации оценена адгезия тромбоцитов.

Результаты исследования

Первичный гемостаз у детей с АГ проведен на основании изучения процесса агрегации тромбоцитов, результаты которого представлены в таблице.

Количество тромбоцитов при любых концентрациях агреганта у обследованных было в пределах лабораторной нормы (180–360×10⁹/л), хотя достоверно было меньшим среди детей с АГ по сравнению с контролем. Исследование агрегации под воздействием малых концентраций раствора АДФ (0,5 мкмоль/л) выявило увеличение степени (p<0,001) и скорости агрегации (p<0,001) при удлинении времени (p<0,001). С увеличением концентрации агреганта происходило достоверное увеличение и степени агрегации,



Таблица. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей с АГ и контрольной группы, $M \pm m$; Me (25–75 %)

Показатель	Контрольная группа, n=26	Лица с АГ, n=146	Достоверность
Агрегант – раствор АДФ 0,5 мкмоль/л			
Число тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	263,81 (252,20–279,56)	248,50 (207,81–264,49)	U=820; p<0,001
Степень агрегации, %	7,22 (2,39–11,19)	18,50 (1,80–28,8)	U=428; p<0,001
Время агрегации, с	36,0 (33,22–41,85)	42,14 (40,16–68,25)	U=328; p<0,001
Скорость агрегации, %/мин	15,21 (4,58–21,20)	31,59 (18,39–36,37)	U=748; p<0,001
FWt, %	63,41 (33,0–75,59)	93,94 (72,48–110,68)	U=732; p<0,001
Агрегант – раствор АДФ 1,5 мкмоль/л			
Число тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	261,70 (245,18–270,57)	207,55 (164,0–257,28)	U=748; p<0,001
Степень агрегации, %	32,1 \pm 1,96	59,0 \pm 1,89	p<0,001
Время агрегации, с	55 (49,5–63,7)	90 (68–283,3)	U=820; p<0,001
Скорость агрегации, %/ мин	49,82 (38,0–51,58)	43,62 (38,79–53,19)	U=1768; p=0,65
FWt, %	110,9 \pm 3,85	169,9 \pm 2,82	p<0,001
Агрегант – раствор АДФ 2,5 мкмоль/л			
Число тромбоцитов, $\times 10^9$ /л	248,89 (228,09–260,42)	226,51 (202,48–265,37)	U=1432; p=0,30
Степень агрегации, %	53,90 (28,64–65,20)	61,51 (56,08–76,39)	U=1348; p=0,012
Время агрегации, с	172,0 (60,68–297,67)	226,02 (177,21–260,05)	U=848; p<0,001
Скорость агрегации, %/мин	49,21 (40,0–58,64)	51,81 (39,64–59,82)	U=1764; p=0,64
FWt, %	151,02 (119,20–176,58)	177,04 (168,85–197,76)	U=1076; p=0,002

особенно выраженное при концентрации раствора АДФ 1,5 мкмоль/л ($p < 0,001$), скорость при этом не отличалась от значений в контроле. Также выявлено увеличение содержания тромбоцитарного FWt в процессе агрегации при повышении концентрации раствора АДФ, особенно при концентрации 1,5 мкмоль/л ($p < 0,001$), что косвенно указывает на усиление процесса и адгезии тромбоцитов. С увеличением концентрации агреганта отмечено замедление времени агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$) с 42,14 (40,16–68,25) с до 226,02 (177,21–260,05) с.

Наиболее часто у детей с АГ регистрировались агрегатограммы ускоренной и необратимой агрегации (28,6 %), при этом у 23,8 % детей с АГ отсутствовала вторая волна агрегации. Процесс агрегации оказался обратимым после добавления агреганта у 11,9 %, что свидетельствует о слабых агрегационных свойствах тромбоцитов.

Нормальные агрегатограммы зарегистрированы у 35,7 % пациентов с АГ. Фотографии наблюдаемых агрегатограмм представлены на рисунке.

У детей, имеющих только АГ, по сравнению с контрольной группой и двумя другими исследованными

группами, выявлены изменения первичного гемостаза в виде усиления агрегационных свойств тромбоцитов: увеличение степени с 7,2 (2,40–11,21) до 18,5 % (1,81–28,59) ($U = 428$; $p < 0,001$) и скорости процесса агрегации с 15,0 (4,60–21,18) до 31,6 % (18,40–36,39) ($U = 748$; $p < 0,001$) на малых концентрациях агреганта, усиление процессов адгезии при различных концентрациях агреганта ($p < 0,010$). Наиболее часто в данной подгруппе регистрировались агрегатограммы ускоренной и необратимой агрегации (28,6 %) с отсутствием второй волны агрегации (23,8 %).

При исследовании процесса агрегации у детей подгрупп с АГ (с ожирением, с отягощенной наследственностью по атеросклерозу и имеющих только АГ), наибольшее количество отклонений в показателях первичного гемостаза выявлено у детей с сочетанием АГ и ожирения. Выявлены нарушения первичного гемостаза в виде усиления агрегации, особенно при малых концентрациях агреганта (увеличение степени до 22,9 % (13,39–33,02) ($U = 220$; $p < 0,001$), скорости – до 34,6 %/мин (23,56–38,21) ($U = 260$; $p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. Все исследованные показатели были максимальными и достоверно ($p < 0,001$)

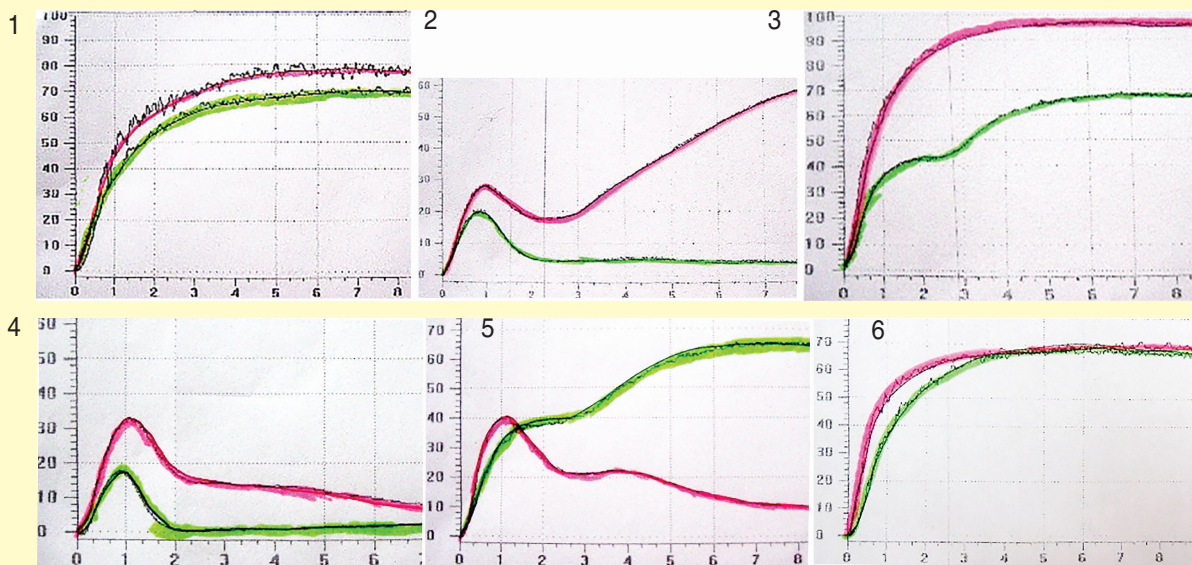


Рисунок – Основные варианты агрегатограмм пациентов. 1 – агрегатограмма пилообразного вида по типу «стаккато»; 2 – агрегатограмма ускоренной и необратимой агрегации; 3 – агрегатограмма ускоренной и необратимой агрегации с отсутствием второй волны агрегации; 4 – агрегатограмма ускоренной и обратимой агрегации; 5 – агрегатограмма с признаками ранней дезагрегации; 6 – нормальная агрегатограмма; на всех фото зеленая – эталонная кривая агрегации, красная – кривая агрегации пациента.

В.В. Стрoгий и др. – Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей с артериальной гипертензией

отличались от таковых при отягощенной наследственности по атеросклерозу. Отчетливо это заметно при концентрации агреганта АДФ 0,5 и 1,5 мкмоль/л, при этом происходило увеличение степени агрегации в 1,8 раза ($p < 0,001$). Увеличение значений FWt свидетельствовало и о росте адгезивного потенциала тромбоцитов в данной группе ($p < 0,001$). Наиболее часто у пациентов с АГ и ожирением регистрировались агрегатограммы ускоренной агрегации (61,9 %), которая была необратимой у 38,1 % детей с ожирением и обратимой у 21,4 % детей. При этом отсутствовала вторая волна агрегации у 23,8 % пациентов. Нормальный вариант агрегатограммы зарегистрирован среди 16,7 % детей с АГ и ожирением. Такие изменения свидетельствуют о максимально высоком агрегационном потенциале у детей с АГ в сочетании с ожирением, наблюдаемом при низких концентрациях агреганта, по сравнению с другими исследованными подгруппами.

Состояние первичного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей с отягощенной наследственностью по атеросклерозу отличалось большим усилением агрегационных свойств тромбоцитов, особенно при малых концентрациях агреганта (0,5 частично и 1,5 мкмоль/л раствор АДФ) по сравнению с детьми, имеющими только АГ в виде увеличения степени процесса агрегации до 9,1 % (5,71–13,0) ($U=700$; $p < 0,001$), укорочения времени до 29,9 с (27,09–36,10) ($U=580$; $p=0,05$). Отягощенная наследственность у детей с гипертензией способствовала увеличению степени ($p < 0,001$), времени ($p < 0,010$) и скорости агрегации ($p < 0,001$). Рост в 1,2 раза концентрации FWt ($p < 0,010$) косвенно свидетельствовал о возрастании адгезивного потенциала тромбоцитов. Данные изменения выявлены при минимальной концентрации агреганта (0,5 мкмоль/л АДФ) и реже при агрегации

на более высоких концентрациях раствора АДФ, однако при этом скорость процесса агрегации тромбоцитов не отличалась от таковой в контрольной группе. В данной подгруппе при низких концентрациях АДФ (0,5 мкмоль/л) по структуре преобладали агрегатограммы ускоренной агрегации (80,0 %), которая у 70,0 % детей была обратима и необратима у 10,0 % детей, а также регистрировались нормальные агрегатограммы (20,0 %).

Обсуждение полученных результатов

Известно, что тромбоциты играют немаловажную роль в патогенезе атеросклероза, гипертонической болезни: изменение их числа и функциональных свойств сопровождается выделением вазоактивных медиаторов, провоцирующих локальный вазоспазм, и, увеличивающих агрегацию тромбоцитов, что повышает риск тромботических осложнений. Доказано, что тромбоциты больных гипертонической болезнью отличаются повышенным содержанием кальция и сниженным содержанием магния в цитоплазме, сниженным рН, нарушением регуляции v_2 -адренорецепторов и повышением чувствительности к АДФ и арахидоновой кислоте. Полученные нами результаты доказывают увеличение агрегационного потенциала тромбоцитов уже при АГ в детском возрасте и особенно среди лиц с ожирением и отягощенной наследственностью по атеросклерозу. А. Keskin et al. (2005) показали, что у больных гипертонической болезнью повышен уровень маркера функциональной активности тромбоцитов – β -тромбоглобулин. К сожалению, в этих исследованиях не представляется возможным определить, является ли нарушение функции тромбоцитов следствием повышения артериального давления или патогенетическим фактором развития



гипертонической болезни. В этой связи чрезвычайно интересные результаты были получены M.E.C. Dockrell et al. (1999). Было выявлено, что у молодых людей, чьи родители страдали гипертонической болезнью, повышение уровня АГ положительно коррелирует с агрегацией тромбоцитов, вызванной адреналином, в сравнении с группой молодых людей, родители которых имели нормальные цифры АГ. Данный факт можно рассматривать как проявление семейной предрасположенности к гипертонической болезни. Изучая процессы агрегации тромбоцитов у детей с нарушением липидного профиля из семей с отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям, A. Khalil et al. (1997) выявили у них увеличение индекса агрегации тромбоцитов. При этом данные изменения сопровождались значительным повышением общего холестерина, липопротеинов низкой плотности. Авторы расценили выявленные изменения как маркер раннего риска развития ишемической болезни сердца. Выявлено нарушение реологии крови при наследственной гиперхолестеринемии, сопровождавшееся усилением агрегационных свойств не только тромбоцитов, но и эритроцитов [9]. О повышении уровней в плазме некоторых показателей первичного звена гемостаза у подростков при отягощенной наследственности по атеросклерозу, свидетельствуют данные W. Wojakowski et al. [5]. По сравнению с контрольной группой у обследованных выявлено значительное и достоверное повышение фактора Виллебранда, а также увеличение эндотелина-1, простациклина, тромбоксана, что свидетельствует о нарушении первичного звена системы гемостаза. A.D. Blann et al. [10], сравнивая состояние первичного гемостаза детей с ожирением, сахарным диабетом и здоровых, пришли к мнению, что у детей с сахарным диабетом 2 типа в

качестве маркера сердечно-сосудистой патологии следует использовать показатели активации тромбоцитов. Загрязнение окружающей среды поллютантами может способствовать повышению агрегационного потенциала тромбоцитов и возможному риску развития тромботических процессов. P. Poursafa et al. [11] указывают на необходимость учитывать данное влияние, начиная уже с периода детского возраста.

Таким образом, отклонения первичного гемостаза у детей с АГ в целом характеризовались увеличением степени и скорости процесса агрегации при различных концентрациях агреганта, но более выраженные при малых концентрациях раствора АДФ (0,5 мкмоль/л). При этом значения тромбоцитарного фактора Виллебранда также были повышены ($p < 0,001$), что свидетельствует и об усилении адгезивных свойств самих тромбоцитов. Ожирение способствует максимальному росту адгезивно-агрегационного потенциала тромбоцитов у детей с АГ, что сопровождается ускорением и увеличением степени процесса агрегации по сравнению с другими группами, росту содержания тромбоцитарного фактора Виллебранда. Наличие отягощенной наследственности по атеросклерозу у лиц с АГ и с сочетанием АГ с ожирением способствовало еще более выраженному усилению агрегационных и адгезивных свойств тромбоцитов, особенно при низких концентрациях раствора АДФ, что вероятно было обусловлено наличием дислипидемии у 27,9 % детей.

Источник финансирования – не указан.

Конфликт интересов – не имеется.

Выражение благодарности администрации учреждения здравоохранения «2-я детская клиническая больница» г. Минска за возможность проведения лабораторных исследований.

References

- [1] Lilli L. ed. *Patofiziologija zbolevanij serdechno-sosudistoy sistemy* [Pathophysiology of cardiovascular diseases]. 2-nd ed. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2007. 598 p. (in Russian).
- [2] Panchenko E., Dobrovolskiy A.D. *Trombozi v kardiologii. Mehanizmi razvitiya i vozmozhnosti terapii* [Thrombosis in cardiology. Mechanisms of development and the possibility of therapy]. Moscow: Geotar, 1999. 462 p. (in Russian).
- [3] Kannel W.B., Wolf P.A., Castelli W.P., D'Agostino R.B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*, 1987, vol. 258, № 10, pp. 1183–1186.
- [4] Kisliak O.A. *Artirialnaia hipertenzia v podrostkovom vozraste* [Arterial hypertension in adolescence]. Moscow: Miklosh, 2007. 296 p. (in Russian).
- [5] Wojakowski W., Gmiewskiy J. Plasma levels of von willebrandt factor, endothelin-1, prostacyclin and thromboxane in children from families with high risk of premature coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*, 2001, vol. 61, № 4, pp. 317–323.
- [6] Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R., Hayman L.L., McCrindle B.W., Newburger J.W., Parekh R.S., Steinberger J. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 2006, vol. 116, № 24, pp. 2710–2738.
- [7] Gallisti S., Tröbinger M., Payerl D., Weinhandl G., Muntean W., Aigner R., Borkenstein M.H. Influence of weight loss on fibrinolytic and metabolic parameters in obese children and adolescents. *J Pediatr. Endocrinol Metab*, 2001, vol. 14, № 1, pp. 85–94.
- [8] Israels S.J., McNicol A., Dean H.J., Cognasse F., Sellers E.A. Markers of platelet activation are increased in adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2014, vol. 37, № 8, pp. 2400–2403.
- [9] Feng G. I., Toffler G.H., Larson M.G., O'Donnell C.J., Lipinska I., Schmitz C., Sutherland P.A., Johnstone M.T., Muller J.E., D'Agostino R.B., Levy D., Lindpaintner K. Factor VII gene polymorphism, factor VII levels and prevalent cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, vol. 20, № 10, pp. 593–598.
- [10] Blann A.D., Naqvi T., Waite M., McCollum C.N. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 1993, vol. 15, № 7, pp. 107–111.
- [11] Poursafa P., Kelishadi R. Air pollution, platelet activation and atherosclerosis. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2010, vol. 9, № 5, pp. 387–392.

Поступила 19.06.2018