

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт фармакологии и
регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга

На правах рукописи

Золотарев Алексей Александрович

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ
СИНДРОМЕ И ФАРМАКОТЕРАПИИ ЕГО СИМПТОМОКОМПЛЕКСОВ
(КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ
Удуд Владимир Васильевич

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ	
ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования	4
Цель работы	7
Задачи исследования	8
Научная новизна.....	8
Теоретическая и практическая значимость	9
Методология и методы исследования.....	10
Основные положения, выносимые на защиту.....	11
Степень достоверности и апробация работы	11
Внедрение результатов исследования в практику	12
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	12
Публикации результатов исследования.....	12
Объем и структура диссертации.....	13
Личный вклад автора	13
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Метаболический синдром.....	14
1.2 Гемостазиологические нарушения при метаболическом синдроме.....	15
1.2.1 Вклад абдоминального ожирения в формирование протромбогенного статуса	16
1.2.3 Вклад дислипидемии в формирование протромбогенного статуса.....	17
1.2.3 Вклад артериальной гипертензии в формирование протромбогенного статуса	19
1.2.2 Вклад гипергликемии в формирование протромбогенного статуса.....	20
1.3 Фармакологические подходы в коррекции протромбогенных нарушений при метаболическом синдроме	22
1.3.1 Фармакологическая коррекция абдоминального ожирения.....	22
1.3.2 Фармакологическая коррекция гипергликемии.....	24
1.3.3 Фармакологическая коррекция дислипидемии.....	29
1.3.3 Фармакологическая коррекция артериальной гипертензии	32
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1 Структура исследования.....	37
2.2 Антропометрические методы исследования	41
2.3 Лабораторные методы диагностики.....	41
2.4 Инструментальные методы исследования.....	43

2.4.1 Исследование гемостатического потенциала крови	43
2.4.2 Проба эндотелий-зависимой вазодилатации по Celermajer D.S.	46
2.5 Методика статистического анализа данных.....	47
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
3.1 Исследование I – Влияние статинов и антиагрегантов на гемостатический потенциал нативной крови.....	48
3.2 Исследование II – Влияние фармакологического достижения ЦАД на гемостатический потенциал у пациентов с метаболическим синдромом	72
3.3 Исследование III – Гемостазиологические эффекты антигипертензивной терапии у пациентов с достигнутым ЦАД	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
ВЫВОДЫ	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность достаточно широкого и вариативного ряда симптомокомплексов, для которых, даже в моноварианте, характерны высокие риски развития и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и сахарного диабета (СД) 2-типа [185]. Несмотря на то, что МС, как заболевание, не представлен в последней версии МКБ России, да и в мире не рассматривается как отдельная нозологическая форма, в клинической практике его выявлению и коррекции уделяется пристальное внимание [99].

МС, в силу высокой распространенности и некоей размытости диагностических критериев, посвящены многочисленные международные форумы, нацеленные на достижение диагностического консенсуса его клинико-лабораторных подтверждений [20]. Благодаря этой гармонизации, на сегодняшний день критерии диагностики МС включают в себя несколько обязательных компонентов: абдоминальное ожирение (АО), гипергликемию, два варианта дислипидемии и артериальную гипертензию (АГ) [88]. Эта диагностика предполагает выявление МС в случае наличия любых трех критериев из пяти перечисленных. При этом ряд исследователей, в диагностике МС, считает обязательным наличие АО [185].

Приведенный вариант состава симптомокомплексов МС представляет наглядную иллюстрацию их коморбидности в формировании клинических проявлений синдрома. Действительно, прогрессирование ожирения, АГ и нарастание тяжести метаболических нарушений, без выраженного приоритета одного из компонентов, приводят к развитию других симптомокомплексов, которые дополнительно повышают сердечно-сосудистый риск (ССР).

Концепция МС, как состояния высокого риска развития ССЗ и СД 2-го типа и их осложнений, позволяет в клинике реализовывать программы прицельной

модификации его составляющих симптомокомплексов. Их своевременное выявление и эффективная коррекция – базис программ профилактики МС [194].

На сегодняшний день медикаментозное лечение МС является симптоматическим, а современными гайдлайнами описывается подход к коррекции его отдельных компонентов, где, с учетом их коморбидности, возможно влияние «целевой» терапии на другие составляющие синдрома [185]. Не уходит из внимания клиницистов и один из вариантов инициальной терапии МС – комплекса немедикаментозных мер, направленных, в первую очередь, на коррекцию избыточной массы тела, однако на практике такого воздействия бывает недостаточно [36]. Благодаря тому, что современные терапевтические концепции базируются не только на достижении целевых показателей по отдельному фактору риска, но и на данных лекарственного взаимодействия с мишенями других симптомокомплексов, в научной литературе всё чаще декларируется необходимость комплексной терапии, направленной на возможно большее их число [195].

При анализе ситуации с диагностикой и коррекцией МС и его составляющих обращает на себя внимание большое число клинически значимых тромбо-геморрагических осложнений (ТГО) и как результата формирующихся ССЗ и СД 2-го типа, и на этапах еще не реализованного риска их инициации [224].

Вероятным объяснением большого риска и высокого числа ТГО следует считать имеющие место нарушения/изменения системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) при МС. Действительно, рассматривая патогенез составляющих МС симптомокомплексов, следует подчеркнуть их неоднозначную роль, но практически обязательную задействованность в формировании протромботических изменений гемостатического потенциала (ГП) крови [186]. Практически аксиоматично то, что прямой мишенью для таких симптомокомплексов, как АГ и гипергликемия, является сосудистый эндотелий, повреждение которого выражено снижает антикоагулянтный потенциал, формируя протромбогенное состояние [163, 186, 199]. Менее однозначна роль

АО, гипертриглицеридемии и снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в формировании изменений/нарушений ГП крови при МС, но их влияние на синтетическую функцию печени и, следовательно, на наработку ряда ферментов коагуляционного каскада, подтверждено большим числом исследований [129,229]. В этом контексте нельзя пренебрегать прямыми и плеiotропными эффектами лекарственных средств терапии МС в отношении влияния на систему гемостаза [111].

Вместе с тем клиницисты, принимая во внимание возможные изменения/нарушения системы РАСК и риски ТГО при МС, основное внимание уделяют коррекции модифицируемых факторов его формирования. Ключевой причиной недоучета изменений/нарушений гемостаза при МС является отсутствие систематизированных и фрагментарность доступных данных при несформированных подходах к персонализированной лабораторной диагностике/мониторингу девиаций ГП крови.

Степень разработанности темы исследования

В клинических ситуациях сопровождения, профилактики, диагностики и коррекции (в том числе и медикаментозной) МС, как состояния высокого риска развития ССЗ и СД 2-го типа и их осложнений, конечно же, обращалось внимание на систему РАСК, но, зачастую, лишь на этапах развившихся ТГО. Тем не менее, не подвергается сомнениям постулат обязательности повреждений эндотелия сосудистого русла, хотя клинически значимая его выраженность определена лишь в случаях возникновения тромботического осложнения [16,18]. Что касается описания возможных причин развития ТГО при МС, то они в научной литературе представлены неоднозначно и, в основном отталкиваются от патогенеза юсимптомокомплексов МС. Так имеются отдельные работы, демонстрирующие ассоциацию АО с повышенными уровнями фактора (Ф) VII, ФII, ФIX, ФX, ФXII, фактора Виллебранда (ФВ) и, что совсем неоднозначно, D-димера [85]. При гипергликемии выявлено нарушение синтеза протеина С и повышение

концентраций фибриногена, фVII, фVIII, фXI, фXII, калликреина и ФВ [221]. Дислипидемию ассоциируют с повышением выработки тромбина, PAI-1 и гиперактивностью TAFI [206]. АГ, помимо формирования эндотелиальной дисфункции (ЭД), при развитии осложнений сопровождается гиперактивацией тромбоцитов и повышением уровней P-селектина, D-димера и фибриногена в плазме крови [85]. Значительное число авторов небезосновательно считает, что при МС высоковероятно развитие нарушений функции почек, стеатоза печени, обструктивного апноэ сна, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, синдрома поликистозных яичников, хронического воспаления, симпатической активации, гиперурикемии и других состояний, обладающих протромбогенным действием в отношении системы РАСК [88]. В свою очередь, возможные эффекты составляющих лекарственного сопровождения МС по отношению к системе гемостаза изучены достаточно подробно, но безотносительно к курируемому процессу [15,96,142,143,254].

Сказанное выше демонстрирует факт признания МС, не только как состояния, чреватого высоким риском развития ССЗ и СД 2-го типа и их осложнений, но, и это следует признать, как объективную реальность, состояния с развивающимися во времени изменениями/нарушениями системы РАСК. Кроме того, следует понимать, что нарушения гемостаза при МС выступают не только самостоятельными его проявлениями, но и определяют большинство осложнений в случаях реализации ССР.

В связи с этим, для превенции ТГО МС, особую значимость приобретает изучение состояния ГП крови и оценка его изменений в условиях различающихся вариантов его составляющих симптомокомплексов и фармакотерапии.

Цель работы

Изучить состояние и изменение гемостатического потенциала крови при метаболическом синдроме и фармакологической коррекции его симптомокомплексов.

Задачи исследования

1. Оценить интегративную составляющую системы гемостаза – гемостатический потенциал, у пациентов с метаболическим синдромом. Изучить особенности метаболических и гемостазиологических параметров при метаболическом синдроме и сопутствующей терапии.
2. Определить состояние гемостатического потенциала крови при фармакологической коррекции симптомокомплексов метаболического синдрома: влияние статинов, антиагрегантов и их комбинации на гемостатический потенциал крови, концентрации холестерина фракций и триацилглицеридов.
3. Проанализировать эффекты стабилизации артериального давления с достижением целевого артериального давления в отношении гемостатического потенциала при персонализированной коррекции фармакологической терапии артериальной гипертензии.
4. В сравнительном аспекте изучить влияние на гемостатический потенциал и эндотелиальную функцию различных вариантов моно- и комбинированной гипотензивной терапии у пациентов с метаболическим синдромом, достигших целевое артериальное давление.

Научная новизна

Впервые в клинике было показано, что МС характеризуется гиперкоагуляционными сдвигами по данным низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) на этапе тромбинообразования и протеолитическом этапе фибриногенеза.

Впервые в клинике были изучены эффекты терапевтического диапазона доз аторвастатина и розувастатина в отношении влияния на ГП нативной крови у пациентов с МС. Показано, что статины, независимо от дозы и гиполипидемического эффекта, обладали гипокоагуляционным действием, характеризующимся снижением тромбиновой активности и интенсивности

протеолитического этапа фибриногенеза, а также увеличением времени желирования крови.

Впервые на клинических данных, было показано, что комбинированная терапия статинами и ацетилсалициловой кислотой (АСК) обладает синергическим гиполипидемическим эффектом в отношении концентрации ХС общего и ХС-ЛПНП.

Впервые показано, что при комбинированной терапии статинами и АСК, имеет место статистически значимое снижение концентраций ФХ.

На клинических данных показано, что достижение целевого артериального давления (ЦАД), независимо от вида фармакологической терапии АГ, обеспечивает регрессию прокоагулянтного фенотипа ГП, проявляясь, по данным НПТЭГ, снижением тромбиновой активности, интенсивности протеолиза фибриногена и полимеризации сгустка, а также увеличением времени желирования крови.

Продемонстрировано, что варианты моно- и комбинированной гипотензивной терапии имеют разнонаправленные эффекты в отношении ГП у пациентов с МС. ГП пациентов, прогредиентно количеству гипотензивных препаратов, характеризовался хронометрической гипокоагуляцией на этапах инициации/пропагации и протеолиза фибрина. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у пациентов с МС при ЦАД, достигнутом с использованием двух и трех лекарственных средств, поддерживала структурный гиперкоагуляционный сдвиг на заключительных фазах фибриногенеза.

Впервые показано, что, независимо от целевого воздействия на компонент МС, возможна неспецифическая коррекция прокоагулянтного фенотипа ГП.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные клинические данные о гемостазиологических эффектах лекарственных средств: (антигипертензивных, статинов, антиагрегантов и их комбинаций) дают возможность формирования оптимальных подходов к

проведению своевременных профилактических и лечебных мероприятий при ТГО.

Полученные в работе данные могут явиться обоснованием для патогенетически обусловленной персонализированной профилактики и коррекции гемостазиологических нарушений у пациентов с МС.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование основано на современных передовых методологических подходах.

Научное исследование реализовано на базе клиники «Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Рабочая гипотеза предполагала наличие гемостазиологических нарушений при метаболическом синдроме и возможность их фармакологической коррекции с помощью специфической (антитромботической) и неспецифической (метаболической) терапии. Для реализации поставленных задач в исследование было включено достаточное для анализа количество пациентов. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие, в соответствии с Хельсинкской декларацией. У всех включенных в исследование пациентов был зарегистрирован МС, согласно критериям Национального института сердца, легких и крови (NHLBI) (2022).

Пациентам проводились общепринятые антропометрические, лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки инсулинорезистентности исследовалось содержание инсулина в крови с последующим расчетом НОМА-IR. В дальнейшем с целью исследования ГП нативной крови использовался интегративный тест оценки системы гемостаза – НПТЭГ, а также иммуноферментный анализ концентраций ФХ и ингибитора пути тканевого

фактора (TFPI) в плазме крови. Чтобы оценить состояние эндотелия, применяли тест на эндотелий-зависимую вазодилатацию по методу Celermajer D.S.

Данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны с использованием современных и достоверных методов статистического анализа на программном обеспечении IBM SPSS statistics 27.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Независимо от сочетания симптомокомплексов метаболического синдрома возможна регрессия прокоагулянтного фенотипа гемостатического потенциала за счет фармакологической коррекции дислипидемии, достижения целевого артериального давления и специфической антитромботической терапии.
2. Изменения гемостатического потенциала пациентов с метаболическим синдромом и достигнутыми целевыми значениями артериального давления, напрямую зависят от специфической лекарственной нагрузки.
3. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом поддерживает структурный гиперкоагуляционный сдвиг на заключительных фазах фибриногенеза, несмотря на фармакологическое достижение целевого артериального давления.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обеспечивалась репрезентативным объёмом выборки включенных в исследование пациентов. В исследовании использовали современные критерии верификации МС, применяли современные высокоточные лабораторные исследования, интегративным изучением состояния системы гемостаза и адекватным выбором методов статистического исследования. Материалы диссертационного исследования были представлены и обсуждались на следующих мероприятиях: Региональной научной конференции «Медицинская наука XXI века – творчество молодых» (Томск, октябрь 2023), «XI Международная конференция молодых ученых: биоинформатиков,

биотехнологов, биофизиков, вирусологов, молекулярных биологов и специалистов фундаментальной медицины» (Новосибирск, сентябрь 2024), «X Юбилейная Всероссийская конференция с международным участием «Кардиоваскулярная фармакотерапия» совместно с VIII научно-практической конференцией с международным участием «Желудочковые нарушения ритма сердца: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, апрель 2025), «XI Съезд кардиологов Сибирского федерального округа» (Томск, июнь 2025), зарегистрирована база данных.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования реализованы в лечебной деятельности в клинике Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа отвечает требованиям специальности 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология». Область науки: 3. Медицинские науки, по пунктам 8, 9 и 20 паспорта научной специальности.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных научных работ, из них 3 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и индексируемых в международной реферативной базе данных Scopus, 4 тезиса в материалах международных и российских конференциях.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на страницах и включает 131 страницу машинописного текста, содержит 24 таблицы и 13 рисунков. Список используемой литературы представлен российскими и зарубежными источниками, среди которых – 230 публикаций зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в разработке дизайна исследования, отборе пациентов, проведении исследования ГП крови, систематизации и анализе баз данных пациентов, статистической обработке данных, визуализации данных, систематизации и интерпретации полученного в ходе исследования материала, а также в подготовке к печати тезисов, статей.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Метаболический синдром

В настоящее время МС описывается как группа нозологий, с общими патогенетическими механизмами, повышающих риск развития ССЗ, цереброваскулярной катастрофы и СД 2 типа [185].

Большинство руководств для диагностики МС рекомендует 5 основных критериев: АО с учетом расовых особенностей или наличие ожирения; повышение уровня триглицеридов (ТГ) крови или фармакоррекция триацилглицеридемии; снижение ХС-ЛПВП с учетом половых особенностей или фармакоррекция дислипидемии; уровень АД более 130/85 мм рт. ст. или терапия гипертензии; повышенный уровень глюкозы крови или фармакоррекция гипергликемии [15,88]. Воззрения о МС начали формироваться достаточно давно. В 1760 г. М. Fleming подчеркнул: «Тучность, особенно чрезвычайно выраженная, может вызвать болезнь, так как препятствует нормальному осуществлению жизненных функций и таким образом сокращает жизнь, устлая путь опасными осложнениями» [37]. Взаимосвязь АГ с избыточной массой тела, дислипидемией, гипергликемией и подагрой высказывал Г.Ф. Ланг в 1922 г. Е.М. Тареев в 1948 описывал взаимосвязи между ожирением, гиперурикемией и АГ. В 1968 г. Н. Mehnert и Н. Kuhlmann описали взаимосвязь факторов, определяющие метаболические девиации при АГ и СД, и ввели понятие «синдром избытка». В 1981 г. М. Hanefeld и W. Leonardt предложили случаи комбинации разных метаболических нарушений обозначить термином «метаболический синдром». В 1988 г.—американский ученый G. Reaven на основании собственных наблюдений и суммирования предыдущих исследований других авторов предложил концепцию МС, названную «метаболический синдром X», включающий в себя: АГ, гиперинсулинемию, латентный СД, снижение концентрации холестерина ХС-ЛПВП и гипертриглицеридемию [3]. В последствии для описания этого симптомокомплекса метаболических отклонений был предложен ряд других

терминов, и в 1999 году всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала использовать понятие «метаболический синдром».

1.2 Гемостазиологические нарушения при метаболическом синдроме

Межиндивидуальная и внутрииндивидуальная вариабельность данных о процессах свертывании крови демонстрирует многогранную сложность этого процесса [203]. Взаимодействия между тромбоцитами, факторами коагуляции, форменными элементами крови и эндотелиальными клетками приводят к каскаду реакций, образующих кровяной сгусток, останавливающий кровотечение [189]. В последующем, чтобы предотвратить тромбоз и обтурацию сосуда, фибринолитическая система расщепляет образовавшиеся сгустки.

Каждый из компонентов МС препятствует нормальному функционированию этих систем, формируя протромботическое состояние. Например, гиперчувствительностью тромбоцитов, качественными и количественными изменениями факторов свертывания и гипофибринолизом [18].

Большое количество исследований, посвященных проблеме нарушений гемостаза при МС, продемонстрировали выраженные гиперкоагуляционные изменения ГП, так наличие любого из компонентов МС увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), причем он усугубляется по мере увеличения компонентов МС [236]. Однако эти данные не позволяют идентифицировать вклад отдельных компонентов МС и их сочетаний в риск развития обозначенных гемостатических нарушений. МС, так как симптомокомплекс является чрезвычайно гетерогенным патологическим состоянием, реализация которого зависит от множества факторов, что затрудняет выявление триггера патологии и разработки специфической диагностики и первичной профилактики гемостатических нарушений, сопутствующих МС. На сегодняшний день у пациентов с МС наиболее изучена ассоциация протромбогенных изменений с инсулинорезистентностью и висцеральным ожирением [30,131]. Тем не менее они не являются единственными

патогенетическими механизмами развития нарушений гемостаза у данной группы пациентов. Исследование вклада отдельных компонентов МС и их сочетаний в нарушения системы гемостаза является наиболее перспективными направлениями в современной медицине.

1.2.1 Вклад абдоминального ожирения в формирование протромбогенного статуса

Широкая распространенность АО достигает эпидемических масштабов во всем мире. Основной проблемой для общественного здравоохранения, является ассоциация АО с повышенным риском ССЗ и смертности, а также других патологических состояний [258]. Накапливается всё больше сведений, что АО связано с протромботической направленностью гемостаза, что может, по крайней мере частично, способствовать повышенному риску атеротромбоза у пациентов с МС [263]. Действительно, АО часто сопровождается легким или умеренным гиперкоагуляционным состоянием, при котором в системе коагуляции происходят протромбогенные сдвиги, включающие 3 основных компонента: увеличение концентрации плазменных факторов свертывания, снижение фибринолитической активности сосудистой стенки и гиперактивность тромбоцитов.

В целом, гиперактивность тромбоцитов является ранним нарушением, которое встречается у людей с АО и может быть объяснено, по крайней мере частично, снижением чувствительности к антиагрегационным веществам, которые модулируют работу тромбоцитов в физиологических условиях. Тромбоциты пациентов с АО демонстрируют повышенную адгезивность и гиперагрегацию, как спонтанно, так и в ответ на стимулирующие агенты [58,118].

Возможные причины этой активации могут быть различными: измененная экспозиция и/или обилие гликопротеиновых рецепторов для агонистов и адгезивных белков на поверхности тромбоцитов, повышенное связывание фибриногена, снижение текучести мембраны, изменение метаболизма тромбоцитов и метаморфозы внутритромбоцитарных сигнальных путей [146].

Измененное биофизическое состояние компонентов мембраны тромбоцитов при АО и сопутствующей ему инсулинорезистентности может быть одной из основных детерминант гиперактивности тромбоцитов и способствовать нарушению различных метаболических путей, таких как усиленная мобилизация кальция и усиленный синтез и высвобождение тромбосана [132,146].

Большое количество клинических и экспериментальных данных свидетельствует о том, что у пациентов с АО наблюдаются качественные и количественные изменения факторов свертывания крови и компонентов фибринолитической системы.

В исследовании, проведенном Morcillo и соавт. была продемонстрирована положительная взаимосвязь окружности талии и ИМТ с D-димером, ФVIII, фибриногеном, протеином S [137]. Ожирение способствует развитию ряда метаболических нарушений, сопровождающихся обострением хронического провоспалительного статуса и повреждением эндотелия, что приводит к повышению PAI-1 [71].

PAI-1 – многофункциональный белок, ингибирующий тканевой активатор плазминогена (tPA) и урокиназный активатор плазминогена (uPA), активаторы плазминогена.

PAI-1 также участвует в большинстве патологических процессов, воспалении, раке, атеросклерозе, инсулинорезистентности и нейродегенеративных заболеваниях [48,158]. В исследованиях повышенная экспрессия PAI-1 была обнаружена в висцеральной жировой ткани, а не в подкожной абдоминальной жировой ткани; повышенные уровни были связаны с ИМТ, ТГ, уровнем инсулина, АД и гиперкоагуляционным состоянием при МС и СД 2 типа у людей с выраженным ожирением [48].

1.2.3 Вклад дислипидемии в формирование протромбогенного статуса

Дислипидемия характеризуется аномальным уровнем липидов и липопротеинов в крови [206]. Помимо активации тромбоцитов, дислипидемия

приводит к тромбоцитозу, что в конечном итоге повышает риск неблагоприятных тромботических событий [249].

В исследовании проведенном Singh A. с соавт. у пациентов с дислипидемией статистически значимо были выше значения среднего объема тромбоцитов (MPV) ($10,55 \pm 1,81$ фл), распределения форм тромбоцитов относительно объема крови (PDW) ($14,93 \pm 2,82\%$) и отношение объема крупных тромбоцитов ко всему объему тромбоцитов (P-LCR) ($30,97 \pm 11,74\%$) по сравнению со средними значениями MPV ($9,35 \pm 1,85$ фл), PDW ($13,10 \pm 2,60\%$) и P-LCR ($25,13 \pm 12,23\%$) в контрольной группе (p-критерий $< 0,05$) [218]. Также в данном исследовании было отмечено статистически значимое увеличение процента агрегации тромбоцитов у пациентов с гиперлипидемией по сравнению с контрольной группой ($42,03 \pm 25,28\%$ против $31,25 \pm 15,11\%$) (p-критерий $< 0,05$) [218]. Одним из механизмов гиперагрегации тромбоцитов при дислипидемии видится в их сенсбилизации при активации окисленными фосфолипидами, содержащимися в частицах холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) [259].

Гиперлипидемия, и особенно гипертриглицеридемия, повышает тромбогенный потенциал, вероятно, за счет увеличения вязкости крови. Dzeke и соавт. показали, что прием жирной пищи может вызвать дисфункцию венозного эндотелия у здоровых людей, что, скорее всего, представляет собой один из основных механизмов развития тромботических осложнений [92].

Обсервационные исследования на людях показали, что дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня апоВ-липопротеинов в крови и снижением уровня ХС-ЛПВП, связана со снижением фибринолитического потенциала [83].

Одними из ключевых факторов фибринолиза являются тканевый активатор плазминогена (t-РА), урокиназный активатор плазминогена (u-РА) и плазмин. Фибринолиз инициируется tРА [86], который катализирует превращение зимогенного плазминогена в его активную ферментную форму, плазмин [86]. У

пациентов с дислипидемией наблюдалось снижение t-PA и u-PA [115,165,176], повышение PAI-1 [115,165], снижена экспрессия активаторов плазминогена [102,116,182], что способствует нарушению фибринолиза.

1.2.3 Вклад артериальной гипертензии в формирование протромбогенного статуса

АГ, как гемодинамическое заболевание, является ведущей причиной ССО, связанных с тромбозом [233].

Тромбоциты пациентов, страдающих АГ, отличаются от тромбоцитов нормотензивных людей размером, формой, объемом и продолжительностью жизни. Они также проявляют повышенную склонность к агрегации. В исследовании Zheng-Wei Jian и соавт. по сравнению с контрольной группой, у пациентов в группе АГ наблюдались более высокие уровни MPV, PDW, тромбокрита (PCT), а также унивариатный и мультивариатный регрессионный анализ показал, что MPV, PCT, интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли α являются факторами риска развития ЭД сосудов [139]. В исследовании Mangal A. с соавт. было продемонстрировано что, значение MPV увеличивалось с повышением градации АГ [172].

Вещества, выделяемые из тромбоцитов гипертоников, также свидетельствуют о повышенной активации тромбоцитов, что отражается в нарушениях количества β -тромбоглобулина [61] и растворимого Р-селектина [117,225], а также повышенным внутритромбоцитарным уровнем кальция [155]. Повышенный стресс способствует активации тромбоцитов при АГ, что приводит к ускоренному высвобождению микрочастиц тромбоцитов [187]. Повышенное содержание микрочастиц в кровяном русле способствуют выработке тромбина и адгезии тромбоцитов к стенке сосуда.

Фибринолитическая система играет решающую роль в предотвращении внутрисосудистого тромбоза, а конечный результат фибринолитической

активности зависит от равновесия между активаторами плазминогена, такими как tPA и PAI-1 [148].

Нарушения в системе свертывания крови и фибринолиза, связанные с АГ, могут приводить к повышенному риску тромботических событий [168,238]. Высокие уровни D-димера были зарегистрированы у пациентов с АГ и этот уровень увеличивался с увеличением тяжести АГ [199]. Такие продукты деградации фибрина могут иметь прогностическое значение для определения артериальных тромботических событий [105].

1.2.2 Вклад гипергликемии в формирование протромбогенного статуса

Гипергликемия вызывает количественные и функциональные изменения тромбоцитов, а также качественные и/или количественные изменения факторов свертывания крови и фибринолитических веществ, что приводит к повышенному риску ТГО у пациентов с гипергликемией [160].

В исследовании Saluja M с соавт. было продемонстрировано, что у пациентов с СД2 типа и стойкой гипергликемией (гликированный гемоглобин (HbA1c) > 8%) увеличено содержание количества тромбоцитов крови на 10%, в сравнении с пациентами с эугликемией. Вместе с тем, в этом исследовании, наблюдалось увеличение MPV у пациентов с более высоким уровнем HbA1c и глюкозы крови натощак, что свидетельствует о том, что гипергликемия также усиливает активность и клиренс тромбоцитов [210].

Положительная корреляционная связь между гипергликемией и увеличением количества тромбоцитов выявлена и у пациентов с СД 1 типа [192,244].

Повышение показателя MPV также наблюдалось у пациентов в преддиабетическом состоянии в сравнении с пациентами с нормальным метаболизмом глюкозы ($10,49 \pm 0,96$ фл против $10,04 \pm 1,01$ фл) [160]. Среди причин, лежащих в основе изменений тромбоцитов при гипергликемии, может быть,

повышенная активность факторов, усиливающих агрегацию и адгезию, как тромбоксан А2, Р-селектин, и антиген фактора фон Виллебранда [264].

Хроническая гипергликемия увеличивает экспрессию протеазно-активируемого рецептора 4 у пациентов с СД, что, в свою очередь, способствует высвобождению активированных тромбоцитарных микрочастиц через Ca^{2+} -кальпаиновый путь. Высвобожденные тромбоцитарные микрочастицы затем запускают секрецию интерлейкина-6, протромботического и провоспалительного медиатора при СД [113].

Факторы свертывания крови—это ряд белков, участвующих в процессе коагуляции, которые вместе с тромбоцитами образуют прочный сгусток и останавливают кровотечение [100].

Гипергликемия и инсулинорезистентность оказывают синергетическое стимулирующее воздействие на путь тканевого фактора (ТФ), что приводит к повышению прокоагуляционной активности и потребления ФVII [62]. Гипергликемия и гиперинсулинемия напрямую способствуют транскрипции ТФ в моноцитах [223]. Примечательно, что последние исследования подчеркивают роль микро-РНК в экспрессии ТФ и дисфункции свертывания крови, связанной с СД. Исследования показали, что МикроРНК-126 и МикроРНК-19а подавляют экспрессию ТФ в эндотелиальных клетках, а МикроРНК-181b снижает образование ТФ в моноцитах [255].

Современные данные свидетельствуют о том, что нарушение фибринолиза характерно для пациентов с гипергликемией [66]. Глубокое подавление фибринолитической активности при гипергликемии опосредовано в первую очередь повышением уровня PAI-1 [193]. Повышение PAI-1 может быть обратимо при стабилизации уровня глюкозы и достижении эугликемии, что подчеркивает важность контроля уровня глюкозы для снижения фибринолитической дисфункции при СД [144].

1.3 Фармакологические подходы в коррекции протромбогенных нарушений при метаболическом синдроме

Несмотря на то, что МС приводит к протромбогенным сдвигам ГП, специфическая антитромботическая профилактика и терапия при отсутствии клинического или анамнестического наличия ТГО, не показана. Единственным фармакологическим подходом к коррекции прокоагулянтного состояния остается специфическая терапия сопутствующих нарушений и компонентов МС, в частности [123].

1.3.1 Фармакологическая коррекция абдоминального ожирения

На сегодняшний день снижение массы тела является основным методом лечения АО. В основе лечения лежит немедикаментозная терапия, заключающаяся в коррекции питания и изменения образа жизни, а также рекомендуется как начальный, конституциональный и непрерывный этап лечения ожирения. Вместе с тем, пациентам, которые не могут достичь клинически значимого снижения ИМТ при немедикаментозном лечении, а также на этапе удержания веса, рекомендуется назначение фармакотерапии при сохранении немедикаментозных методов лечения. Пациентам со средней или тяжелой стадией течения ожирения при наличии хотя бы одного осложнения, связанного с ожирением, рекомендовано незамедлительное назначение фармакологической терапии [6].

В Российской Федерации зарегистрировано 3 препарата для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид [6].

Орлистат – обратимый ингибитор панкреатической и желудочной липазы, действует путем супрессии ферментов липидного обмена, предотвращая гидролиз ТГ на абсорбируемые жирные кислоты и триглицериды, что приводит к нарушению всасывания липидов в кишечнике [31]. Также орлистат снижает уровень общего холестерина и холестерина ХС-ЛПНП в сыворотке крови

независимо от снижения веса, таким образом, орлистат может снижать риск развития ССЗ [152].

Препарат воздействует локально, не обладая системными эффектами, в результате снижения расщепления жиров и нарушения их всасывания создается энергетический дефицит, что в конечном итоге приводит к снижению массы тела. Орлистат также может выводит ТГ непосредственно из организма, что приводит к снижению потребления калорий и контролю веса. [127]. Разрешенная максимальная длительность лечения орлистатом составляет 4 года.

Среди побочных эффектов наиболее частыми остаются желудочно-кишечные расстройства, нарушения обмена веществ и питания, почечные и урологические нарушения, расстройства костно-мышечной системы и соединительной ткани и гепатобилиарные расстройства. Jinfeng Zhu и соавт. в недавнем фармаконадзорном анализе нежелательных явлений, связанных с орлистатом, на основе базы данных системы сообщений о нежелательных явлениях Food and Drug Administration сообщили о новых ранее не зарегистрированных нежелательных явлениях, включая липидурию, анальное кровотечение, ректальное кровотечение, гематокезию, сигмоидит, дивертикулит и мышечные спазмы, которые требуют дополнительных проспективных исследований для проверки и выяснения их связи с орлистатом [268].

Сибутрамин—препарат центрального действия, ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина, и допамина [26]. Препарат обладает двойным действием, увеличивает энергозатраты организма и приводит к более быстрому насыщению, что в совокупности приводит к дефициту калорий.

Лечение сибутрамином ассоциируется с большим количеством побочных эффектов, таких как головная боль, мышечная слабость, запоры, бессонница и повышение АД, что при отсутствии своевременного лечения может привести к летальному исходу [149]. Разрешенная максимальная длительность лечения сибутрамином составляет 1 год.

В настоящее время препарат запрещен к применению в большинстве стран из-за проблем с сердечно-сосудистой безопасностью, особенно у пациентов с уже существующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [49,149]. На сегодняшний день зарегистрировано большое количество сообщений о летальных случаях, связанных с применением сибутрамина [207].

Лираглутид—аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Помимо воздействия на рецепторы поджелудочной железы и желудка, лираглутид действует на подкорковые области мозга, вызывая чувство сытости. Механизм анорексигенного действия ГПП-1 в основном опосредован как действием на периферическую, так и центральную нервную систему. Лираглутид непосредственно стимулирует проопиомеланокортиновые нейроны и ингибирует нейроны нейропептида-Υ и Agouti-родственного пептида в аркуатном ядре, что приводит к уменьшению чувства голода и увеличению ощущения насыщения [26]. Эти действия также могут быть связаны с влиянием на другие области мозга, такие как мезолимбическая система, что приводит к уменьшению сигналов вознаграждения, вызванных пищей, и, следовательно, к снижению аппетита или поведения, направленного на поиск пищи [44].

Как правило, агонисты и аналоги ГПП-1 хорошо переносятся, большинство побочных эффектов проявляется в течение 1-2 месяцев [156]. Наиболее распространенным побочным эффектом является тошнота, которая чаще возникает на ранних стадиях терапии. Другие желудочно-кишечные жалобы, такие как запор, рвота и диарея, встречаются реже, чем тошнота. Часть побочных эффектов включают небольшое, но устойчивое увеличение частоты сердечных сокращений [126].

1.3.2 Фармакологическая коррекция гипергликемии

В основе гипергликемии лежит множество патофизиологических процессов, включая снижение чувствительности к инсулину, дисфункцию нейромедиаторных рецепторов, снижение секреции инсулина поджелудочной

железой и повышение секреции глюкагона, усиление глюконеогенеза, усиление липолиза, повышение реабсорбции глюкозы почками и снижение эффектов инкретинов [54]. На каждый из этих путей можно воздействовать с помощью гипогликемических средств для контроля концентрации глюкозы, а также снизить риск долгосрочных осложнений. Кроме того, различные варианты ЛС из пероральных и инъекционных препаратов могут помочь выбрать индивидуальную терапию для пациентов, с учетом различных факторов, таких как эффективность, побочные эффекты, стоимость, сопутствующие заболевания, наличие избыточной массы тела и уровень глюкозы [232].

Инсулин является основным средством лечения СД 1 типа, а также применяется при лечении СД 2 типа. Применение инсулина при СД 2 типа является редким у пациентов с недавно установленным диагнозом, однако есть несколько случаев, когда использование инсулина может рассматриваться, например, тяжелая гипергликемия, гестационный диабет, наличие значительной потери веса и кетонурия [173].

Препараты инсулина классифицируются по продолжительности действия: ультракороткого, короткого, среднего, комбинированного, пролонгированного, длительного действия [24]. Различные фармакокинетические свойства этих препаратов определяют частоту дозирования и подходящее время для их введения.

К основным сахароснижающим препаратам, одобренным в РФ, относятся бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, глитазоны, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), ингибиторы альфа-глюкозидазы и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ2). В основе фармакологической терапии гипергликемии лежит персонализированный подход к каждому пациенту [5].

Метформин – единственный препарат группы бигуанидов, используемый в настоящее время. Он является наиболее часто применяемым препаратом для лечения СД 2 типа и принят в качестве препарата первой линии благодаря своему

мощному глюкозоснижающему эффекту, хорошо зарекомендованному профилю безопасности и относительно низкой стоимости [153]. Метформин снижает печеночную выработку глюкозы как АМФ-активируемой протеинкиназой (АМРК)-независимым, так и АМРК-зависимым образом. Также было подтверждено, что действие метформина связано с уменьшением секреции липидов из эпителиальных клеток кишечника, а также с усилением окисления жирных кислот в мышцах и жировой ткани [230]. Метформин может использоваться в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими гипогликемическими средствами.

Побочные эффекты, вызываемые метформином, в основном касаются желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, диарею и дискомфорт в животе [231]. Поэтому были разработаны формы метформина с пролонгированным высвобождением для уменьшения частоты дозирования и, в конечном счете, снижения этих побочных эффектов [1].

Препараты сульфонилмочевины используемые для лечения СД 2 типа очень эффективно снижают уровень глюкозы крови. Этот класс препаратов является приемлемым вариантом второй линии после метформина [247].

Сульфонилмочевинные препараты делятся на препараты первого и второго поколения. Из-за частого приема и повышенного риска гипогликемии препараты первого поколения больше не используются в клинической практике [34]. Препараты второго поколения, такие как глибенкламид, гликлазид и глимепирид, по-прежнему используются, а некоторые из них выпускаются в форме препаратов с пролонгированным высвобождением [25].

Препараты сульфонилмочевины оказывают свое действие путем блокады АТФ-чувствительных калиевых каналов, расположенных в β -клетках поджелудочной железы, что приводит к деполяризации клеток, повышению уровня кальция в клетках и усилению секреции инсулина [19]. Длительное применение этих препаратов снижает их эффективность. Это может быть связано

с прогрессирующей β -клеточной недостаточностью или изменением метаболизма препарата.

Гипогликемия, как побочный эффект встречается часто, особенно у пожилых людей и людей с почечной или печеночной недостаточностью, которая, по-видимому, случается чаще при использовании сульфонилмочевины, чем при использовании других гипогликемических средств. К дополнительным побочным эффектам относятся: слабость, увеличение веса, расстройство желудка, кожная сыпь и зуд, повышенная чувствительность к солнцу [178].

Глитазоны(тиазолидиндионы) являются селективными агонистами пероксисомного пролифератора-активированного рецептора (PPAR)- γ , которые модулируют транскрипцию нескольких генов, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов [134]. Стимуляция PPAR- γ снижает уровень глюкозы за счет повышения чувствительности клеток к инсулину. Активация PPAR- γ в адипоцитах снижает уровень воспалительных цитокинов и свободных жирных кислот и повышает уровень адипонектина, что способствует улучшению чувствительности клеток к инсулину.

К основным побочным эффектам относятся задержка жидкости, отеки и риск усугубления сердечной недостаточности. Нерешенными остаются вопросы сердечно-сосудистой безопасности, ассоциации с некоторыми видами рака (например, раком мочевого пузыря), макулярным отеком и остеопорозом у женщин [157].

Агонисты рецепторов ГПП-1. ГПП-1 является ключевым гормоном, который играет неотъемлемую роль в регулировании уровня глюкозы в крови, липидного обмена и ряда других важнейших биологических функций [267].

Агонисты ГПП-1 — это синтетические белковые препараты, которые имеют частичную или полную гомологию аминокислотной последовательности с ГПП-1, содержащимся в организме, не подвергаются легкой деградации, имеют более длительный период полураспада и обладают более сильной биологической активностью. Механизм действия связан с имитацией естественного гормона

ГПП-1, который выделяется кишечником в ответ на потребление пищи. ГПП-1 помогает регулировать уровень сахара в крови, стимулируя выделение инсулина, подавляя секрецию глюкагона и замедляя скорость опорожнения желудка, что приводит к ощущению сытости и снижению аппетита [267]. Помимо использования в лечении СД, агонисты ГПП-1 также показали свой потенциал в других областях исследований. Они были исследованы на предмет возможности снижения риска сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с СД или без него [266].

К основным побочным эффектам относятся тошнота, рвота, диарея и реакции в месте инъекции. Эти побочные эффекты часто бывают слабыми и со временем проходят [179,183,211]. Редкие, но серьезные нежелательные явления могут включать панкреатит и аллергические реакции [68].

ДПП-4 играет важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, однако ее функции до конца не изучены [260]. Фермент ДПП-4 представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа, экспрессирующийся повсеместно во многих тканях, включая иммунные клетки, почки, печень, поджелудочную железу, жировые клетки, и представленный в циркуляции в растворимой форме [150]. ДПП-4 является сериновой протеазой, способной расщеплять и инактивировать инкретиновые гормоны, ГПП-1, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, нейропептиды и хемокины [112,256]. Кроме того, было показано, что ДПП-4 играет непосредственную провоспалительную роль в лимфоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках.

Ингибитор ДПП-4 сам по себе не обладает гипогликемической активностью. Гипогликемический эффект достигается в основном за счет изменения уровня эндогенных субстратов, прежде всего инкретинов, таких как ГПП-1, из-за увеличения периода их полураспада. Последний может обеспечивать снижение уровня глюкозы за счет различных действий. В частности, ГПП-1 усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, активирует биосинтез инсулина и транскрипцию генов, восстанавливая тем самым клеточные запасы

инсулина для последующего высвобождения, а также подавляет секрецию глюкагона и потребление пищи и замедляет опорожнение желудка [103].

Ингибиторы ДПП-4 обладают относительно хорошим профилем безопасности [195]. Основным побочным эффектом, ассоциированным с ингибиторами ДПП-4—развитие острого панкреатита. Однако причинно-следственная связь на сегодняшний день не установлена и нет достоверных данных, подтверждающих повышенный риск развития панкреатита при использовании препаратов инкретинового ряда [7].

Препараты ингибиторов альфа-глюкозидазы препятствуют всасыванию глюкозы, подавляют печеночный глюконеогенез и ингибируют почечную реабсорбцию глюкозы. Временно задерживая всасывание углеводов в кишечнике и тем самым подавляя повышение постпрандиального уровня глюкозы в крови, они представляют собой удобный метод регулирования СД 2 типа, который напрямую связан с пищевыми привычками[87].

К основным дозозависимым побочным эффектам относятся: диарея, боль в животе и метеоризм[46,177].

Ингибиторы НГЛТ2 увеличивают выведение глюкозы с мочой за счет подавления НГЛТ2, что снижает почечную реабсорбцию отфильтрованной глюкозы и уменьшает почечный порог для экскреции глюкозы [23]. Вместо того чтобы стимулировать выброс инсулина, ингибиторы НГЛТ-2 улучшают функцию β -клеток за счет снижения глюкозотоксичности, а также снижают инсулинорезистентность и повышают чувствительность к инсулину [257].

К основным побочным эффектам относятся инфекции половых органов и мочевыводящих путей, переломы, осмотический диурез, кетоацидоз, саркопения и гипотония [257].

1.3.3 Фармакологическая коррекция дислипидемии

Фармакологическое лечение дислипидемии, одного из основных модифицируемых факторов риска развития атеросклеротических ССЗ, остается

дискуссионным и спорным вопросом не только в отношении наиболее подходящего терапевтического диапазона для уровней липидов, но и в отношении оптимальной стратегии и последовательности подхода. Современные рекомендации по лечению дислипидемии сосредоточены на интенсивности снижения уровня ХС-ЛПНП, стратифицированной в зависимости от риска развития ССЗ.

Среди классов ЛС для лечения дислипидемии в настоящее время используются статины, эзетимиб, фибраты и другие гиполипидемические средства [10].

Статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А, участвующего в биосинтезе холестерина в мевалонатном пути [47]. Биосинтез холестерина *De novo* в печени происходит в основном ночью, поэтому статины с коротким периодом полувыведения, такие как симвастатин, принимают на ночь, в то время как статины длительного действия, такие как аторвастатин и розувастатин, можно принимать в любое время [136]. Снижение уровня циркулирующего холестерина побуждает печеночные клетки синтезировать рецепторы ЛПНП, чтобы компенсировать этот путь.

Чистый эффект статинов заключается в снижении уровня ХС-ЛПНП с повышением уровня ХС-ЛПВП в сыворотке крови благодаря модулирующему влиянию статинов на экспрессию рецепторов липопротеинов [43].

Прекращение приема из-за непереносимости и отсутствие приверженности остаются двумя основными недостатками как первичной, так и вторичной профилактики статинами. Это приводит к тому, что многие пациенты с высоким риском развития атеросклеротических ССЗ получают неадекватное лечение или не достигают целевых показателей уровня липидов и, как следствие, подвергаются повышенному риску ССО [208].

Эзетимиб является эффективным ингибитором всасывания холестерина. Он способен эффективно снижать уровень холестерина в сыворотке крови за счет блокирования стеринавого транспортера Niemann-Pick C1-Like 1 [122]. Эзетимиб

является наиболее распространенным нестатиновым препаратом в липидоснижающей терапии.

Эзетимиб практически не вызывает побочных явлений и других нежелательных эффектов по сравнению с плацебо, обычным лечением или другими липидоснижающими препаратами [250].

Фибраты активируют пероксисомные рецепторы, PPAR, среди которых существует три основных признанных изоформы: PPAR- α , PPAR- δ/β и PPAR- γ . PPAR- α экспрессируется преимущественно в печени, сердце, почках и кишечнике; PPAR- δ/β экспрессируется повсеместно в организме; PPAR- γ экспрессируется преимущественно в жировой ткани. После активации рецепторы PPAR на поверхности клетки связываются с ретиноевыми рецепторами X, затем перемещаются в ядро, где взаимодействуют с элементами ответа PPAR, изменяя экспрессию генов [180]. Каждый фибрат имеет уникальное сродство к различным подтипам PPAR. Из двух наиболее часто используемых фибратов фенофибрат в первую очередь действует на PPAR- α , а безафибрат является агонистом всех PPAR [242].

К основным побочным эффектам фибратов относятся: повышение литогенности желчи, расстройства желудочно-кишечного тракта, кожная сыпь [21].

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9i) – представляют собой эффективную терапию, снижающую уровень ХС-ЛПНП и уменьшающая риск развития ССЗ в группах высокого риска. Препараты PCSK9i представляют собой моноклональные антитела, которые уменьшают рециркуляцию рецепторов ХС-ЛПНП направляя их в лизосомы для последующего разрушения. Данные препараты рекомендуют использовать у пациентов с очень высоким риском, которые не могут достичь целевого уровня ЛПНП на фоне максимально переносимой терапии статинами с эзетимибом или без него, при непереносимости статинов они могут использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с эзетимибом [114].

Основными побочными эффектами являются: мышечная боль, дорсалгия, назофарингит, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, гриппоподобные симптомы, боль в суставах или повышение уровня печеночных трансаминаз в три раза выше верхней границы нормы [121].

1.3.3 Фармакологическая коррекция артериальной гипертензии

Основная цель снижения АД – предотвращение неблагоприятных исходов ССЗ. Наиболее значимыми из них, являются ТГО, снижение риска которых обеспечивается фиксированной степенью снижения АД независимо от уровня АД до лечения [200].

Основными лекарственными препаратами, используемыми для лечения АГ являются 5 классов ЛС: ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики [16].

При стартовой терапии АГ обычно рассматриваются рациональные комбинации антигипертензивных препаратов. К ним относятся: Диуретик и иАПФ/БРА/антагонист кальция/БАБ, БКК и иАПФ/БРА, дигидропиридиновый БКК и БАБ.

Однако на практике отдельные показания позволяют рекомендовать другие комбинации. Врач имеет право назначить как монотерапию, так и комбинированную терапию. Вместе с тем существуют комбинации, которые запрещены из-за высокого риска побочных эффектов и низкого профиля безопасности: Комбинация двух ингибиторов ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ)+иАПФ, АРНИ+БРА, БАБ + негидропиридиновые БКК.

В настоящее время считается, что монотерапия АГ приемлема у ограниченного числа пациентов и для полноценного контроля АД требуется комбинация, как минимум из двух ЛС. Комбинирование препаратов разных классов может оказывать аддитивное или синергическое действие и приводить к

большему снижению АД, чем при увеличении дозы одного препарата, что создает преимущество перед монотерапией [74,154,167,248,252]. Более высокая эффективность комбинированной терапии в отношении снижения АД обусловлена, по крайней мере частично, тем, что комбинированная терапия может воздействовать на несколько патофизиологических путей, способствующих нарушению регуляции АД у каждого пациента [166]. Еще одним преимуществом комбинированной терапии является возможность использования более низких доз препаратов, снижающих АД, что может уменьшить побочные эффекты, а также улучшить приверженность и постоянство лечения [209]. Поэтому лицам с АГ рекомендуется начальная комбинированная терапия низкими дозами, поскольку потенциальные преимущества в виде меньшего количества побочных эффектов и более быстрого контроля АД важны для долгосрочной приверженности [93,143,205], хотя доказательства этой гипотезы подвергаются сомнению [265].

Одним из предостережений в отношении комбинированной терапии при АГ является то, что реакция пациентов на отдельные классы препаратов, снижающих АД, может быть неоднородной (предполагается, что некоторым пациентам может быть полезно более персонализированное лечение по сравнению с обычными комбинациями) [227].

Вместе с тем ряд проспективных исследований не подтвердили превосходство начальной комбинированной терапии над начальной монотерапией при изолированном лечении АГ и вопрос о моно- или комбинированной терапии находится в активном обсуждении [265].

Согласно последним Российским клиническим рекомендациям по артериальной гипертензии у взрослых, в качестве начальной терапии, рекомендовано назначение комбинации как минимум из двух лекарственных препаратов [16].

Основными классами ЛС с убедительными доказательствами снижения АД являются: иАПФ, БРА, БКК, диуретики (тиазиды и тиазидоподобные диуретики, такие как гидрохлоротиазид, хлорталидон и индапамид), БАБ [174]. Первые

четыре класса рекомендуются в качестве препаратов первой линии для начала лечения АГ в общей популяции. БАБ рекомендуются при наличии стенокардии или сердечной недостаточности, после инфаркта миокарда или для контроля частоты сердечных сокращений, в этих случаях они являются краеугольным камнем терапии [98,138,234]. Среди БАБ наиболее предпочтительно второе поколение (кардиоселективные) и, особенно, третье поколение (сосудорасширяющие) [171]. Однако БАБ и диуретики, особенно при их сочетании, ассоциируются с повышенным риском развития СД у предрасположенных пациентов [56,95], например с выявленным МС. Если терапия и приверженность вышеупомянутыми 5-ю классами препаратов оптимизированы, но целевые показатели АД не достигнуты, для лечения АГ рекомендуется использовать другие классы препаратов. В отношении эффективности других препаратов, снижающих АД, таких как альфа-блокаторы, антагонисты рецепторов эндотелина, агонисты калиевых каналов, другие калийсберегающие диуретики и средства центрального действия, данные клинических исследований менее убедительны и рекомендуется проявлять осторожность в отношении побочных эффектов. Тем не менее, они могут стать последним дополнением, если все остальные терапевтические усилия недостаточны для снижения АД [108].

иАПФ – Эти препараты ингибируют ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), энзим, который отвечает за преобразование ангиотензина (АТ) I в АТ II. Ингибирование синтеза АТ II вызывает расширение артериальных и венозных сосудов, натрийурез и снижение симпатической активности, что приводит к снижению артериального давления [78].

Основным побочным эффектом, связанным с применением иАПФ, является снижение АД (гипотония). Некоторые редкие побочные эффекты иАПФ включают сухой кашель, воспаление глаз, горла или языка (ангионевротический отек), крапивницу, нерегулярное сердцебиение, головокружение или обморок, головную боль и снижение функции почек [40].

БРА–специфически вытесняют ангиотензин II из рецепторов AT1 и усиливают стимуляцию рецепторов AT2. Класс БРА включает несколько соединений, которые обладают сходным действием, но имеют специфические фармакокинетические и фармакодинамические характеристики и дополнительные эффекты, такие как увеличение выведения мочевой кислоты с мочой и активация PPAR-γ. Последний эффект был описан для телмисартана, ирбесартана, кандесартана и лозартана, и он может способствовать благоприятному метаболическому профилю [109]. Побочные эффекты схожи с иАПФ.

БАБ отличаются своей специфичностью по отношению к различным рецепторам, и, соответственно, оказываемые эффекты зависят от типа заблокированного рецептора или рецепторов, а также от системы органов. БАБ снижают АД с помощью нескольких механизмов, включающих снижения концентраций ренина и уменьшения сердечного выброса [76].

К основным побочным эффектам относятся снижение частоты сердечных сокращений, бронхоспазм, гипогликемию, и эректильную дисфункцию [35].

БКК – ингибируют движения кальция путем связывания с рецепторами кальциевых каналов L-типа с вольтажем. Хотя все БКК имеют общий механизм действия и поэтому обладают определенным вазодилатирующим эффектом, их можно разделить на две основные категории: дигидропиридины (ДГП) и недигидропиридины (не-ДГП). Эти категории различаются по их основной физиологической функции, которая определяется их преимущественным связыванием с рецепторами в сердечной мышце или гладкой мускулатуре сосудов. ДГП, такие как нифедипин и амлодипин, действуют преимущественно как вазодилататоры периферических сосудов. Это достигается за счет преимущественного связывания с кальциевыми каналами L-типа, расположенными в мембране периферических сосудов, и их блокирования [140]. Последующее снижение притока кальция предотвращает сокращение гладкомышечных клеток, вызывая тем самым вазодилатацию. Это приводит к снижению тонуса сосудов, общего периферического сопротивления и

постнагрузки, что снижает АД, поэтому их используют для лечения АГ, а также мигреней и вазоспазмов, вызванных внутрисердечным кровоизлиянием [94].

Альтернативные препараты, не относящиеся к ДГП (например, верапамил и дилтиазем), действуют преимущественно путем ингибирования кальциевых каналов L-типа внутренней проводящей системы миокарда (синоатриального и атриовентрикулярного узлов) и торможения сердечных миоцитов [45].

Все подклассы БКК в той или иной степени оказывают сосудорасширяющее действие на периферические сосуды и поэтому могут проявлять сходные побочные эффекты, если их сывороточная концентрация превышает терапевтический диапазон дозирования, хотя ДГП чаще ассоциируются с вазодилатирующими побочными эффектами [162]. Сосудорасширяющее действие БКК может вызывать головную боль, гиперемию и гипотонию, хотя периферические отеки являются наиболее распространенным побочным эффектом, который влияет на дальнейшее использование этих препаратов [141].

Диуретики – относятся к числу наиболее часто назначаемых ЛС при лечении АГ. Это препараты, способствующие выведению воды и электролитов почками и тем самым, увеличивают скорость оттока мочи. В основном диуретики используются для лечения отеков, сердечной недостаточности или АГ [145].

Существует множество лекарственных соединений, проявляющих мочегонный эффект в организме человека, но традиционно пять классов лекарств классифицируются и изучаются как диуретики. Эти пять классов – ингибиторы карбоновой ангидразы, петлевые диуретики, осмотические диуретики, калийсберегающие диуретики и тиазиды [67].

К основным побочным эффектам диуретиков относятся гипотензия, снижение скорости клубочковой фильтрации, водно-электролитный дисбаланс, нарушения кислотного равновесия крови [124].

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Структура исследования

На базе клиники НИИФиРМ им. Е.Д. Гольберга Томского НИМЦ, было проведено исследование, разрешение было получено локальным этическим комитетом НИИФиРМ им. Е.Д. Гольберга Томского НИМЦ (выписка из протокола №10/22 от 16.12.2022г.). Перед началом исследования все участники подписали информированное согласие, соответствующее требованиям Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. В исследование I (кросс-секционное) было включено 98 пациентов обоих полов (85 женщин и 13 мужчин) в возрасте от 59 до 86 лет (медианный возраст 70 лет [66; 74]). Все пациенты были разделены на 4 группы, в зависимости от фармакологической терапии, в 1 группу вошли пациенты без антитромботической и гиполипидемической терапии, во 2 группу были включены пациенты, принимающие статины, в 3 группу вошли пациенты, принимающие антиагрегантную терапию и в 4 группу, вошли пациенты, принимающие статины и антиагреганты. В рамках исследования II (лонгитудинальное) было включено 25 пациентов обоих полов (22 женщины и 3 мужчины в возрастном диапазоне от 61 до 86 лет (медианный возраст 71 лет [68;75])) с недостигнутыми значениями ЦАД. В рамках исследования III (кросс-секционное) было включено 40 пациентов обоих полов (35 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 60 до 83 лет (медианные значения возраста составили 69 лет [66,5; 72,5]) с достигнутыми значениями ЦАД.

При поступлении всем больным проводился сбор жалоб, анамнеза заболевания, жизни.

Помимо этого, был проведен сбор семейного, аллергологического и трансфузиологического анамнеза. Выясняли сведения о перенесенных операциях и травмах.

Клинический осмотр включал в себя антропометрические измерения, тонометрию, физикальное обследование по органам и системам.

Для измерения АД использовался автоматический тонометр OMRON M2 Eco (HEM070-51-RU). Последующие назначения исходили из профиля основного заболевания и сопутствующих заболеваний.

Пациенты были обследованы на наличие МС, с использованием критериев NHLBI (2022):

- АО с учетом этнических особенностей;
- повышение уровня ТГ $>1,7$ ммоль/л или фармакологическое лечение триацилглицеридемии;
- снижение ХС-ЛПВП $<0,9$ ммоль/л у мужчин, $<1,1$ ммоль/л у женщин или фармакологическое лечение дислипидемии;
- уровень АД более 130/85 мм рт. ст. или фармакологическое лечение АГ;
- повышенный уровень глюкозы крови $>5,6$ ммоль/л натощак или фармакологическое лечение гипергликемии.

О наличии МС свидетельствовали 3 из 5-ти критериев, на основании которых пациенты включались в исследование. Параметры пациентов, ассоциированные с МС представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Параметры пациентов, ассоциированные с МС

Показатель	Пациенты, включенные в исследование Me [LQ; Uq]
Рост, см	161 [157; 165,75]
Вес, кг	78 [70,25; 87,75]
ИМТ, кг/м ²	29,69 [27,37; 33,13]
Окружность талии, см	98 [89,91; 103]
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,95 [5,4; 6,68]

Продолжение таблицы 1

Показатель	Пациенты, включенные в исследование Me [LQ; Uq]
Инсулин, мкЕД	7,8 [6; 9,9]
НОМА-IR	2,15 [1,58; 3,15]
ХС общий, ммоль/л	5,15 [4,23; 5,8]
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,39 [0,32; 0,58]
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,28 [2,61; 3,82]
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,42 [1,17; 1,67]
ЛПВП %	28 [24; 33]
ТГ, ммоль/л	1,27 [1; 1,66]
Индекс атерогенности	2,5 [2; 3,1]

Критерии исключения:

–острый период инфекционных, гематологических и онкологических заболеваний;

–злоупотребление алкоголем, лекарственная или наркотическая зависимость;

–наличие психиатрической патологии;

–острые или хронические нефропатии и гепатопатии;

–онкологическая патология в анамнезе;

У всех пациентов был собран лекарственный анамнез, включая принимаемые в настоящее время ЛС, уточнялись их дозировки, кратность приема, а также эффективность или неэффективность ранее назначенной и принимаемой в настоящий момент терапии (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика фармакологической терапии пациентов, включенных в исследование

Показатель	Пациенты, включенные в исследование
иАПФ, n (%)	35, (29,41%)
БРА, n (%)	52, (43,69%)

Продолжение таблицы 2

Показатель	Пациенты, включенные в исследование
БАБ, n (%)	54, (45,37%)
БКК, n (%)	36, (30,25%)
Диуретики, n (%)	49, (41,17%)
Агонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)	2, (1,68%)
Антагонисты альдостерона, n (%)	1, (0,84%)
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	4, (3,36%)
Бигуаниды, n (%)	12, (10,08%)
Статины, n (%)	43, (36,13%)
Антиагреганты, n (%)	38, (31,9%)

По данным анамнеза всем включенным пациентам ранее была рекомендована антигипертензивная терапия в виде комбинированной или монотерапии, часть пациентов в силу различных причин, не придерживалась терапии, несмотря на полученные ранее рекомендации. При оценке антигипертензивной терапии, очевидно превалирование комбинированной терапии над монотерапией. Распределение по количеству антигипертензивных ЛС в комбинациях представлено на рисунке 1.

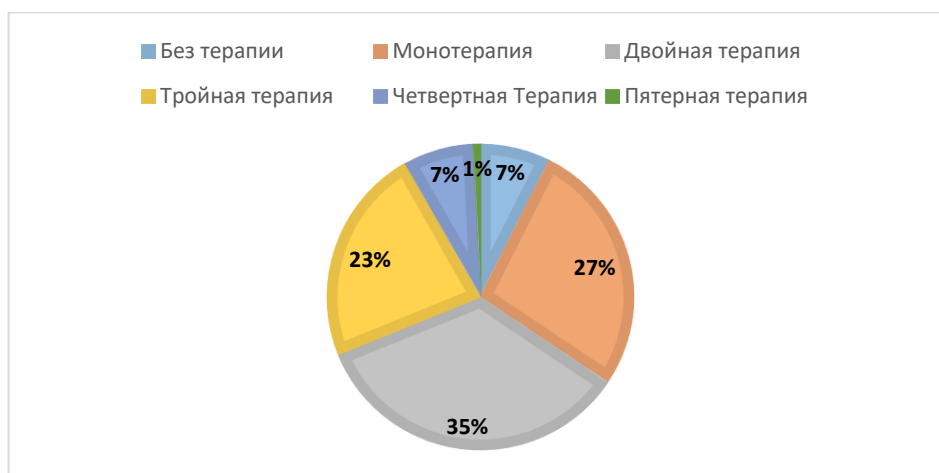


Рисунок 1 – Распределение количества гипотензивных ЛС у пациентов, включенных в исследование

2.2 Антропометрические методы исследования

У всех пациентов проводились антропометрические измерения, включающие следующие параметры – рост, вес, ОТ с последующим расчетом ИМТ (кг/м²) по формуле Кетле, согласно рекомендациям ВОЗ – отношение веса (кг) к росту (м), возведенному в квадрат.

Медианный показатель ИМТ включенных в исследование пациентов составил 29,97 кг/м² [27,85; 33,3]. Показатели ИМТ, соответствующие нормальной массе тела были у 8,20%, с избыточной массой тела были 46,72%, ожирение I степени – 27,87%, II – 11,48%, III – 5,74%.

2.3 Лабораторные методы диагностики

Для проведения общего анализа крови использовалась цельная стабилизированная кровь. Исследование выполнялось на автоматическом гематологическом анализаторе (Mindray BC-6200, Китай).

Для оценки коагуляционного звена гемостаза использовали стандартные скрининговые тесты на бедной тромбоцитами плазме с помощью автоматического коагулометра (Astralab АК-37, Россия) и включали: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ) с последующим расчетом МНО, тромбиновое время (ТВ) и концентрацию фибриногена в плазме крови, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). АЧТВ, ПТВ, ТВ определяли в плазме венозной крови клоттинговым методом. Для определения вышеперечисленных показателей использовали следующие тест системы: АЧТВ - «АПТВ-Эл-тест» (ООО «Технология-Стандарт», Россия), ПТВ – «Техпластин-тест» (ООО «Технология-Стандарт», Россия). ТВ – «Тромбо-тест» (ООО «Технология-Стандарт», Россия). Международное нормализованное отношение (МНО) рассчитывали по формуле

$$\text{МНО} = \frac{\text{ПТВ пациента}}{\text{ПТВ плазмы-калибратора}} \times \text{МИЧ}, \quad \text{где МИЧ (международный индекс чувствительности)}.$$

Концентрацию РФМК в плазме крови определяли с применением реактивов «РФМК-тест» (ООО «Технология-Стандарт», Россия) по содержанию зерен (паракоагулянта) фибрина после добавления к ней раствора фенантролина. Концентрацию фибриногена определяли хронометрическим методом по Клауссу с применением реактивов «Тех-Фибриноген-тест» (ООО «Технология-Стандарт», Россия).

Биохимические параметры крови исследовались общепринятыми методами на биохимическом анализаторе BS-480 (Mindray, Китай) с использованием оригинальных реагентов (Mindray, Китай) с утра после 12-часового голодания. Определялись следующие параметры: глюкоза в сыворотке венозной крови, аспартаттрансаминаза (АСТ) и аланинтрансаминаза (АЛТ), мочевины, мочевая кислота, креатинин, общий билирубин, креатинфосфокиназа (КФК).

Для определения отклонений углеводного обмена использовались диагностические критерии ВОЗ от 2006г. Гипергликемия натощак определялась как концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л. Гипергликемия также определялась при наличии в анамнезе постпрандиальной гликемии $< 7,8$ ммоль/л, зарегистрированной при концентрации глюкозы натощак $< 7,0$ ммоль/л и уровне гликемии через 2 часа после стандартного завтрака $> 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль/л, соответственно стандартам нарушений регуляции углеводного обмена ВОЗ от 2006г.

В сыворотке крови, после 12-часового голодания энзиматическим колориметрическим методом на полуавтоматическом фотометре «Cormay-multi» (Польша) определяли концентрацию ХС общий, ТГ, ХС-ЛПВП. Для последующий расчетов использовался метод, описанный Friedwald W. с соавт. [107] устанавливали концентрации липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и ХС-ЛПНП.

Для расчета индекса атерогенности (ИА) использовалась формула:

$$ИА = \frac{ХС\text{ общий} - ХС\text{-ЛПВП}}{ХС\text{-ЛПВП}}$$

Фенотипизацию гиперлипидемии проводили по классификации D.S. Fredrickson [106].

С помощью стандартного набора реактивов для иммуноферментного анализа «Инсулин-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия) определяли концентрации инсулина в плазме на иммуноферментном анализаторе АИФР-01 Униплан («Пикон», Россия).

Для оценки инсулинорезистентности использовалась модель НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Индекс НОМА-IR рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{Уровень инсулина натощак(мкЕД)} \times \text{глюкоза крови натощак(ммоль/л)}}{22,5}$$

При значении индекса $>2,7$ регистрировали инсулинорезистентность.

Оценка уровня ФХ и TFPI проводилась с помощью стандартных наборов реактивов для иммуноферментного анализа «Human F10» (Fine test, Китай) «Human TFPI» (Fine test, Китай) соответственно на иммуноферментном анализаторе АИФР-01 Униплан («Пикон», Россия).

2.4 Инструментальные методы исследования

2.4.1 Исследование гемостатического потенциала крови

Для комплексной оценки ГП был использован глобальный тест системы гемостаза – метод НПТЭГ. Этот метод относится к интегральным способам оценки гемостаза и позволяет охарактеризовать процесс фибриногенеза на всех его этапах, что дает возможность оценить состояние системы РАСК [32]. НПТЭГ позволяет произвести функциональную оценку взаимодействия большинства компонентов системы гемостаза (системы свертывания крови, антикоагуляционного механизма, фибринолитической системы, тромбоцитов и элементов стенки сосуда). Данный метод позволяет судить о состоянии компонентов системы гемостаза, а также выступает инструментом мониторинга фармакодинамики антитромботических лекарственных препаратов.

Тест НПТЭГ регистрирует изменения вязкоупругих характеристик нестабилизированной цельной венозной крови при её переходе из агрегатного состояния в гелеобразное. Процесс свертывания крови описывается изменениями агрегатного состояния образца и отображается в виде интегральной кривой, где каждая точка (A_i) соответствует состоянию системы гемостаза в конкретный момент времени (T_i). Игла-резонатор, закреплённая на пьезоэлектрическом элементе, помещается в исследуемую аликвоту и фиксирует изменение сопротивления крови в кювете. Автоматически поддерживается частота колебаний иглы как в воздухе, так и в жидкости. Пьезоэлектрический датчик преобразует входное низкочастотное напряжение в автоколебания иглы резонатора и одновременно преобразует эти колебания в выходной электрический сигнал. Программное обеспечение «ИКС ГЕМО 3» НПТЭГ «Меднорд» автоматически вычисляет необходимые параметры анализа, а результаты отображаются на экране компьютера в реальном времени. Основные показатели НПТЭГ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Основные показатели НПТЭГ

Показатель	Интерпретация
Регистрируемые показатели НПТЭГ	
T1, мин	период реакции (время в минутах от начала исследования до достижения минимальной амплитуды НПТЭГ – A1), описывает суспензионную стабильность крови
T3, мин	время свёртывания крови, регистрируется автоматически при изменении tg угла наклона кривой на 60%;
T5, мин	время достижения максимальной амплитуды НПТЭГ (A5)
Расчетные показатели НПТЭГ	
ИКК, о.е.	интенсивность контактной коагуляции. Рассчитывается как частное от деления разницы амплитуд (A0–A1) на период реакции t1. Характеризует агрегационную активности форменных элементов крови.

Продолжение таблицы 3

Показатель	Интерпретация
КТА, о.е.	константа тромбиновой активности, определяется как частное от деления амплитуды НПТЭГ $A_2 = (100 \text{ const})$ на время $(t_2 - t_1)$. Показатель интенсивности протеолитического этапа фибринообразования
ИКД, о.е.	интенсивность коагуляционного драйва, определяется как частное от деления разницы амплитуд $(A_3 - A_1)$ на время свёртывания крови. Характеризует протеолитический этап и начало полимеризационного этапа 3 фазы коагуляции.
ИПС, о.е.	интенсивность полимеризации сгустка, определяется как частное от деления разницы амплитуд НПТЭГ $(A_4 - A_3)$ на постоянную временную = 10 мин. Характеризует интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза.
МА, о.е.	максимальная амплитуда сгустка, определяется как разница величин $(A_5 - A_1)$ в о.е. Описывает максимальную плотность сгустка
ИТС, о.е.	Интенсивность тотального свертывания, определяется как частное MA/t_5 . Описывает интенсивность фибриногенеза на этапе формирования
ИРЛС, %	интенсивность лизиса и ретракции сгустка, определяется в процентах, на которые уменьшается величина амплитуды сгустка в течение 10 мин после достижения МА:
КСПА	коэффициент суммарной противосвёртывающей активности, определяется в о.е. как частное от деления ИКД/ИПС.
<p>Примечание – о.е. – относительные единицы, A_0 – начальное значение амплитуды в момент времени t_0, A_1 – max снижение амплитуды за время t_1 (период реакции), A_2 – увеличение амплитуды НПТЭГ на 100 о.е., A_3 – величина амплитуды НПТЭГ в точке желирования в относительных единицах, A_4 – значение амплитуды НПТЭГ через 10 мин после достижения точки желирования в относительных единицах, A_5 – максимальная амплитуда НПТЭГ, регистрируемая в течение 10 мин.</p>	

2.4.2 Проба эндотелий-зависимой вазодилатации по Celermajer D.S.

Для исследования состояния эндотелия и диагностики эндотелиальной дисфункции использовался неинвазивный тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с применением ультразвука высокого разрешения, разработанный D.S. Celermajer с соавт. в модификации Y. Hirooka с соавт, и О.В. Ивановой с соавт. (1998), на аппарате GE Logiq S7 Expert (GE Healthcare. США).

Все пациенты проходили обследование утром, воздерживаясь от употребления алкоголя, кофеина и курения в течение 8 часов до измерения. Перед проведением пробы пациент находился в состоянии покоя в положении лежа на спине в течении 10 минут.

На первом этапе с помощью высокочувствительного ультразвукового датчика была визуализирована правая плечевая артерия в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба. Изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ. Диаметр плечевой артерии в покое измеряли по границе между мышечной и адвентициальной оболочками сосуда, а также фиксировали максимальную линейную скорость кровотока.

На втором этапе выполнялась проба с реактивной гиперемией. Манжету сфигмоманометра накладывали выше места визуализации плечевой артерии и нагнетали давление на 50 мм рт. ст. выше систолического на 5 минут. В результате происходит временная ишемия (локальная гипоксия) сосудов и тканей. После истечения отведенного времени, манжета сфигмоманометра спускалась, и регистрировался диаметр плечевой артерии на 30-й, 60-й и 90-й секундах. В этот момент происходило выделение NO эндотелием в ответ на гипоксический стимул.

ЭЗВД рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ЭЗВД}\% = \frac{\text{Диаметр после гипоксии(мм)} - \text{Диаметр в покое(мм)}}{\text{Диаметр в покое(мм)}} \times 100\%$$

Значения пробы ниже 10%, свидетельствовали о наличии эндотелиальной дисфункции, в остальных случаях проба результаты пробы считались нормальными.

2.5 Методика статистического анализа данных

Для статистической обработки использовалась программа IBM SPSS Statistics 27.0. Нормальность распределения проверялась с помощью следующих критериев: Колмогорова-Смирнова в группах $n > 30$, в остальных случаях использовался критерий Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде $Me [LQ; Uq]$, где Me – медиана, $LQ (Q25)$ – нижний квартиль, $UQ (Q75)$ – верхний квартиль.

Для множественных сравнений независимых выборок использовался критерий Краскела – Уоллиса, затем проводилось попарное сравнение групп исследования с помощью критерия Манна-Уитни. При попарном сравнении нулевая гипотеза проверялась с помощью критерия Манна-Уитни, различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовался Критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок, различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Исследование I – Влияние статинов и антиагрегантов на гемостатический потенциал нативной крови

3.1.1 Характеристика когорты пациентов исследования I

В кросс-секционном исследовании I, все пациенты были разделены на 4 группы, в зависимости от приверженности к гиполипидемической и/или антиагрегантной терапии. В 1 группу вошли 40 пациентов, не принимающих гиполипидемические и антиагрегантные препараты. Во 2 группу вошли 20 пациентов, принимающих гиполипидемическую терапию, в индивидуальной терапевтической дозировке с приемлемым профилем безопасности, оцениваемой по общепринятым лабораторным анализам. Наименования и дозы гиполипидемических ЛС во 2 группе представлена на рисунке 2.

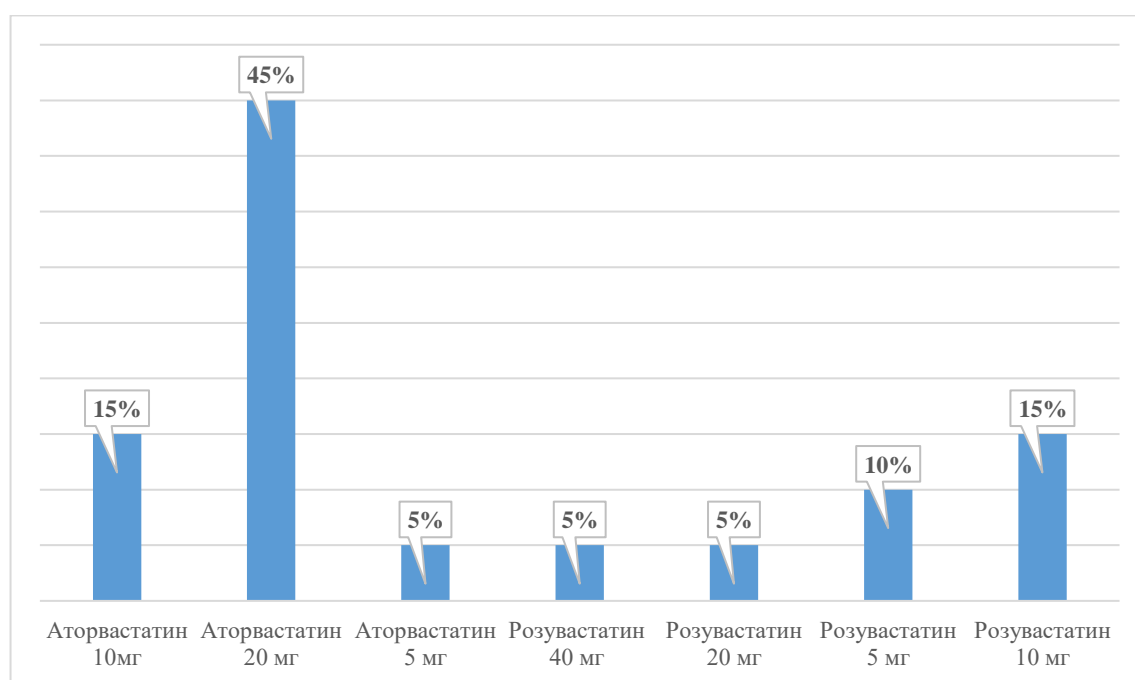


Рисунок 2 – Наименования и дозы гиполипидемических ЛС, принимаемых пациентами во 2 группе

Дислипидемия является модифицируемым фактором риска ССЗ, по данным большого количества исследований была подтверждена эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ССО [17]. Предполагается, что статины

также снижают риск тромбоза, однако доказательства этой теории до конца неясны [151]. Доступные данные позволяют предположить, что клинический эффект в значительной степени зависит не от препарата, а от степени снижения ХС-ЛПНП [10].

В 3 группу вошли 20 пациентов, принимающих антиагреганты. АСК+магния гидроксид в дозировке 75 мг +15.2 мг (Кардиомагнил®) принимали 85% пациентов и 15% принимали АСК 100 мг (Тромбо АСС®) (рисунок 3).

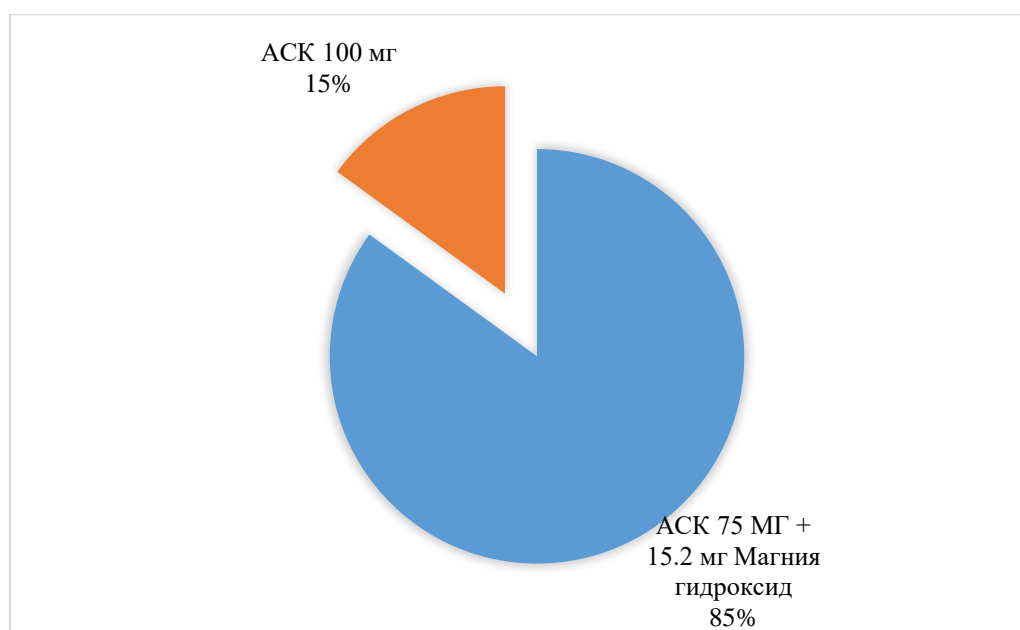


Рисунок 3 – Наименования и дозы антиагрегантных средств, принимаемых пациентами в 3 группе

Данные дозировки являются стандартными и рекомендованы большинством клинических руководств и сообществ для лечения стабильной ишемической болезни сердца [2].

Несмотря на совокупность доказательств, подтверждающих широкие возможности применения АСК, она по-прежнему используется недостаточно [216]. АСК является краеугольным камнем антиагрегантной терапии для вторичной профилактики ССЗ, но его роль в первичной профилактике остается неопределенной. За последние несколько десятилетий возник большой интерес к определению лиц, для которых клиническая польза АСК для профилактики первого инфаркта или инсульта (первичная профилактика) превышает риск

кровотечения. Рекомендации рабочей группы по профилактике заболеваний в США (USPSTF) от 2022 года [84,123] предполагают, что решение о начале приема низких доз АСК для первичной профилактики ССЗ у пациентов (от 40 до 59 лет), имеющих 10% или более высокий 10-летний риск ССЗ, должно быть персонализированным, и не рекомендуют начинать прием низких доз АСК для первичной профилактики ССЗ у взрослых в возрасте 60 лет и старше.

В соответствии с подходом USPSTF [84,123], рекомендации предлагают индивидуальный процесс принятия решения между пациентом и врачом, основанное на сопоставлении потенциальной пользы и риска.

Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца рекомендуют рассмотреть возможность применения низких доз АСК (75-100 мг/сут) для первичной профилактики атеросклеротических ССЗ у отдельных взрослых в возрасте от 40 до 70 лет с повышенным ССР, не имеющих риск развития кровотечения [51]. Европейское общество кардиологов считает, что у лиц с очень высоким риском ССЗ низкие дозы АСК могут рассматриваться для первичной профилактики [246].

На сегодняшний день персонализированный подход к применению АСК для пациентов основан на возможности точной оценки ССР [59]. Однако диагностика ССР сложна, поскольку риск не является статичным [164]. Если люди ведут более здоровый образ жизни, бросают курить, снижают уровень холестерина и достигают ЦАД, то будущий риск ССС снижается. В связи с вышесказанным становится очевидным необходимость новых способов выявления групп с повышенным ССР, помимо использования обычных факторов риска и существующих моделей оценки, и они требуют изучения. Вместо того чтобы определять глобальный риск ССЗ с помощью традиционных факторов риска (таких как, возраст, АГ, СД, гиперлипидемия), для начала антитромботической терапии, следует рассмотреть изучение фенотипического модуса ГП конкретного пациента, для решения о начале терапии. Поскольку люди с повышенной активностью тромбоцитов подвержены большему ССР, а АСК снижает

активность тромбоцитов, измерение активности ГП у людей без ССЗ может помочь выявить группу высокого риска, которой будет полезна профилактическая терапия АСК. Более того, риск кровотечений повышен у лиц с низкой активностью тромбоцитов. Таким образом, исследование ГП пациентов может повысить вероятность пользы от антитромботической терапии и одновременно снизить вероятность вреда.

В 4 группу вошли 18 пациентов, принимающих гиполипидемические и антиагрегантные препараты. Наименования и дозы гиполипидемических препаратов представлена на рисунке 4.

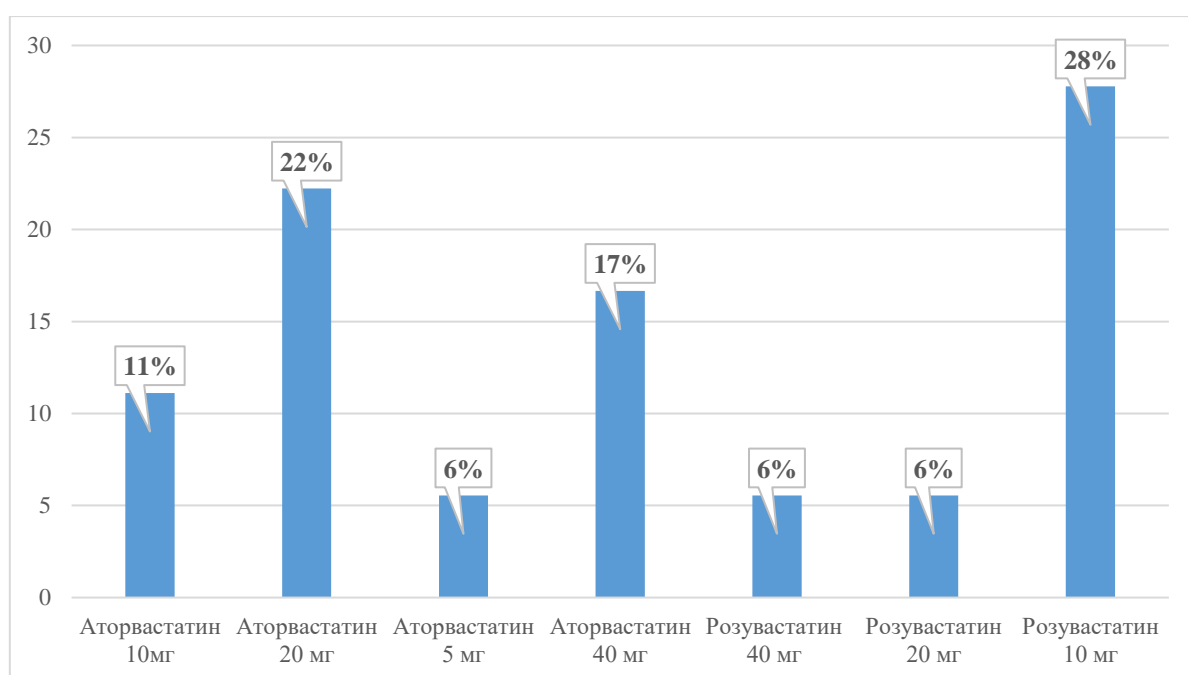


Рисунок 4 – Наименования и дозы гиполипидемических средств, принимаемых пациентами в 4 группе

Относительно антиагрегантных препаратов: 6% пациентов принимали АСК 50 мг (КардиАСК[®]), 89% пациентов – АСК 75 мг +15.2 мг магния гидроксида (Кардиомагнил[®]), 6% пациентов - АСК 100 мг (Тромбо АСС[®]) (рисунок 5).

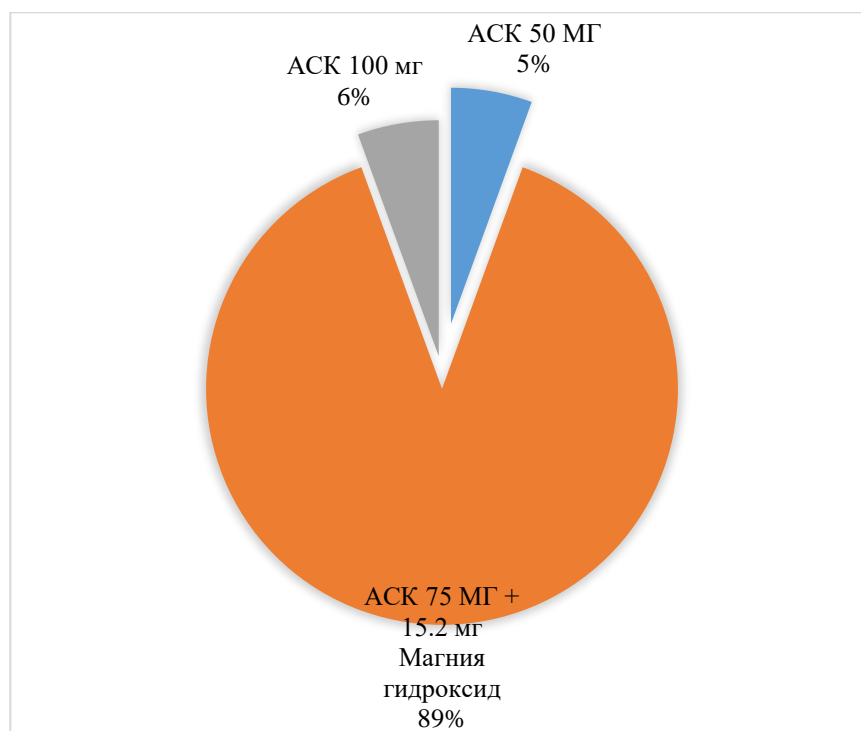


Рисунок 5 – Наименования и дозы антиагрегантных средств, принимаемых пациентами в 4 группе

Данные антропометрического обследования представлены в таблице 4. Группы статистически значимо не отличались между собой по антропометрическим показателям, являющимися определяющими в постановке диагноза МС, таким образом, по этим параметрам группы были сопоставимы (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение основных антропометрических показателей групп исследования I по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
Рост, см	162,5 [158,75; 165,25]	160 [156,75; 163,5]	161 [157,75; 168,5]	156,5 [155,25; 160]	0,081
Вес, кг	83 [74; 90,75]	74 [67,5; 79,13]	80 [73,5; 93]	82,5 [74,75; 88,5]	0,068
ИМТ кг/м ²	30,29 [28,55; 34,79]	28,63 [27,53; 30,17]	30,74 [27,65; 35,09]	31,45 [29,81; 36,55]	0,060

Продолжение таблицы 4

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
ОТ, см	96 [91,48; 102,48]	95,5 [87,5; 102]	99,5 [94,5; 107,75]	103,15 [99; 108,75]	0,046
Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами.					

В настоящее время ожирение и сопутствующая ему инсулинорезистентность является ведущей концепцией в патогенезе развития метаболических нарушений при МС. Инсулинорезистентность определяется как состояние сниженной чувствительности тканей-мишеней инсулина к высоким физиологическим уровням инсулина и считается патогенетическим фактором многих современных заболеваний, включая МС, атеросклероз и СД2, которые лежат в основе ускоренного атерогенеза и повышают риск наступления ТГО [9].

При анализе биохимических показателей, характеризующих углеводный обмен статистически значимых отличий, получено не было. Однако уровень глюкозы в группах, принимающих антиагреганты, был несколько выше, чем в остальных группах (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение основных биохимических показателей групп исследования I по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,45; 6,5]	5,85 [5,48; 6,58]	6,1 [5,3; 7,13]	6,05 [5,58; 7,05]	0,927
АСТ, Е/л	18,75 [15,53; 20,05]	24,05 [18,75; 27,2] p1=0,013	20,2 [18,58; 27,6]	19,15 [17,23; 21,7]	0,072
АЛТ, Е/л	17,15 [13,35; 21]	19,1 [16,4; 23,7]	18,65 [15,5; 26,25]	18,15 [15,3; 20,23]	0,470

Продолжение таблицы 5

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
Общий белок, Г/л	69,1 [66,4; 71,08]	69 [66,05; 71,85]	70 [65,53; 72,03]	68,45 [66,23; 71,18]	0,954
Общий билирубин, мкмоль/л	10,95 [7,33; 14,8]	10,25 [8,6; 13]	10,7 [9,08; 15,9]	11,45 [7,93; 15,83]	0,916
Мочевина, ммоль/л	6,5 [5,45; 7,35]	6,05 [5,1; 7,3]	6,5 [5,75; 7,5]	6,45 [6,03; 8,15]	0,376
Креатинин, мкмоль/л	72,5 [67,75; 78,75]	74,5 [67,25; 77,25]	75 [61,75; 88,25]	76 [66; 86,25]	0,972
Мочевая кислота, мкмоль/л	288 [248; 365]	302 [264; 316]	319,5 [283,5; 360,25]	294 [271; 325]	0,249
КФК, Ед/л	89,15 [80,33; 123,48]	98,8 [75,25; 178,55]	102,2 [72,35; 162,2]	113 [84,7; 174,83]	0,532
Примечание – p1 – статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (Критерий Манна-Уитни).					

Следует отметить что, среди включенных в исследование пациентов гипергликемия, как компонент МС в группах встречалась в примерно равных пропорциях: 1 группа – 30 человек (75%); 2 группа – 15 человек (75%); 3 группа – 14 человек (70%); 4 группа – 13 человек (72%). Наибольший уровень инсулина в крови зарегистрирован в 3 группе, статистически значимо отличающийся в сравнении с 1 и 2 группой. Показатели НОМА-IR в 3 группе, статистически значимо отличались от 2 группы (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение основных показателей гормонального статуса групп исследования I по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
Инсулин, мкЕД	7,9 [7,88; 7,93]	6 [5,45; 7,68]	9,7 [6,8; 11,6] p1=0,042 p2=0,026	8,7 [6,35; 11,13]	0,033
НОМА-IR	2,16 [1,89; 3,33]	1,58 [1,41; 2,49]	2,8 [1,64; 3,9] p2=0,028	2,3 [1,69; 4,17]	0,104
Примечание – p1 – статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни), p2 – статистически значимые различия в сравнении с 2 группой (критерий Манна-Уитни), жирный шрифт – наличие достоверных различий между группами.					

При исследовании основных показателей, отражающих функциональное состояние печени, статистически значимых различий получено не было. Печеночные трансаминазы групп находились в сопоставимых пределах, при этом оставаясь в границах референсных значений, что говорит о хорошей переносимости лекарственной терапии.

При этом обращает на себя внимание динамика двух показателей: креатинина и КФК. Миотоксичность является одним из побочных эффектов терапии статинами [33], основным лабораторным маркером которой является повышение КФК крови, превышающее 3 верхних границы нормы [29]. В данном исследовании показатели креатинина и КФК укладывались в рамки референсных значений, что говорит о хорошей переносимости статинов.

Понятным представляется повышение креатинина в группах, принимающих антиагреганты, салицилаты способны вызывать кумуляцию креатинина в крови за счёт подавления его тубулярной секреции [14].

У обследованных лиц с МС выявлены выраженные метаболические изменения в липидном обмене, характерные для данного симптомокомплекса:

ожидаемо у пациентов, не принимающих статины (группа 1 и группа 3), в сравнении с остальными группами, уровень ХС общего был статистически значимо выше и выходил за диапазон референсных значений, при этом уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) был снижен при увеличении содержания ХС-ЛПНП (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение показателей липидного обмена групп исследования I

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
ХС общий, ммоль/л	5,4 [4,95; 5,63]	4,45 [4,08; 5,03] p1=0,002	5,25 [4,95; 5,65] p2=0,004	4,05 [3,43; 4,63] p1=0,00003 p2=0,035 p3=0,0001	0,00001
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,42 [0,35; 0,57]	0,38 [0,23; 0,43]	0,39 [0,33; 0,57]	0,36 [0,32; 0,45]	0,208
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,43 [3,19; 3,82]	2,77 [2,32; 3,2] p1=0,0007	3,45 [3,27; 3,9] p2=0,001	2,21 [1,64; 2,74] p1=0,00001 p2=0,05 p3=0,00007	0,000001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,58 [1,2; 1,72]	1,52 [1,24; 1,87]	1,28 [1,13; 1,4]	1,41 [1,09; 1,56]	0,219
ЛПВП %	29,5 [22,53; 32,25]	31,5 [26,5; 35,25] p1=0,012	24 [19; 27,33] p2=0,003	33 [28,55; 35,75] p1=0,001	0,000017
ТГ, ммоль/л	1,37 [1,07; 1,7]	1,3 [1,01; 1,64]	1,37 [1,04; 1,9]	1,07 [0,9; 1,49] p1=0,036	0,216

Продолжение таблицы 7

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
ИА	2,45 [2,1; 3,5]	2,2 [1,8; 2,78] p1=0,008	3,1 [2,68; 4,23] p2=0,003	2 [1,8; 2,5] p1=0,0006 p3=0,0004	0,00012
Примечание – p1 – статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни), p2 – статистически значимые различия в сравнении с 2 группой (критерий Манна-Уитни), p3 – статистически значимые различия в сравнении с 3 группой (критерий Манна-Уитни, жирный шрифт – наличие достоверных различий между группами (критерий Краскела-Уоллеса).					

При сравнении основных показателей, характеризующих липидный обмен, более низкие значения ХС общего, ХС-ЛПОНП, ЛПВП%, наблюдались в 3 группе, что косвенно свидетельствует о неселективном гиполипидемическом эффекте АСК (таблица 7). Несмотря на гиполипидемический эффект, в 3 группе регистрировался более высокий ИА.

В настоящее время установлено, что МС приводит к состоянию хронического субклинического воспаления, которое, способствует ряду метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность и дисфункцию островков поджелудочной железы. Было отмечено, что протеинкиназа ИКК β участвует практически при всех формах метаболического стресса, который был связан с инсулинорезистентностью или дисфункцией β -клеток [91,222]. Современными исследованиями показано, что ингибирование ИКК β салицилатом или цеастролом способно снизить инсулинорезистентность и нивелировать липидные нарушения, а также повысить уровень адипонектина, ослабляя жировую дистрофию [147,262].

Кроме того, появляются новые данные, указывающие на сверхэкспрессию ИКК β при заболеваниях печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени

(НАЖБП), неалкогольный стеатогепатит и фиброз печени [128]. В настоящее время считается, что НАЖБП является печеночным проявлением МС [77]. НАЖБП тесно связана с липидными нарушениями, атерогенная дислипидемия выявляется у 20-80% больных неалкогольной жировой болезнью печени [38] и приводит к повышению ССР, включая тромбогенные осложнения [198].

Dou с соавт. обнаружили, что S-глутатионилирование ИКК β с помощью дисульфида глутатиона усиливает TNF- α -опосредованную гепатотоксичность, что указывает на то, что S-глутатионилирование ИКК β является потенциальным механизмом развития НАЖБП [90], следовательно ингибирование этих путей с помощью АСК является перспективным вариантом терапии данного состояния.

В настоящее время относительно изучены эффекты высокодозовой терапии АСК, включающие снижение потребности в инсулине, сокращению печеночной продукции глюкозы, падения концентраций глюкозы, жирных кислот и триглицеридов в плазме крови [133].

Все эти результаты позволяют предположить, что как высокие, так и низкие дозы АСК могут оказывать инсулин-сенсibiliзирующее или прямое антилипидитическое действие на адипоциты, приводящее к снижению скорости липолиза и уменьшению уровня циркулирующих жирных кислот в плазме крови, следовательно, снижая миграцию свободных жирных кислот в печень, избыток которых является предпосылкой прогрессирования стеатоза, инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии, следовательно, путь ИКК β может представлять собой новую мишень как для коррекции липидных нарушений, и снижения инсулинорезистентности.

У пациентов 4 группы наблюдалось выраженное снижение уровня ХС общего, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ, ИА, и соответственно более высокие показатели ЛПВП% (таблица 7).

Уровни ХС общего и ХС-ЛПНП были статистически значимо ниже у пациентов 4 группы в сравнении со 2 группой (таблица 8). Уровень ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, также был ниже у пациентов 4 группы, однако статистических

различий получено не было. ХС общий и ХС-ЛПНП являются основной мишенью лекарственной терапии дислипидемии [12]. Достижение целевых значений ХС-ЛПНП в соответствии с категорией ССР, представляет сложности при исходно высоком ХС-ЛПНП у пациентов с высоким и очень высоким ССР. Возможно предположить, что назначение АСК в комбинации со статинами позволит достичь желаемого эффекта у пациентов данной группы.

Следует отметить, что в 4 группе наблюдались наиболее низкие значения ТГ, которые не были выражены у пациентов, принимающих статины, что согласуется с данными об использовании высоких доз АСК, но не низких, которые принимались в данном исследовании.

Сердечно-сосудистый защитный эффект АСК приписывается в первую очередь его антиагрегантным свойствам [215]. Однако *in vivo* АСК может оказывать более сложное действие на сосудистую систему. Cugus и соавт. продемонстрировали, что АСК обладает дополнительными свойствами *in vivo*, включая уменьшение размера атеросклеротических поражений с меньшим количеством макрофагов и холестерина, что соответствует более стабильному фенотипу бляшки [80]. Кроме того, Ranke с соавт. продемонстрировали, что АСК способна замедлить естественное течение раннего атеросклероза сонных артерий, данный эффект был дозозависимым, доза 900 мг в день была более эффективна, чем 50 мг в день [201]. В других исследованиях было высказано предположение, что АСК, подавляя дисфункцию эндотелия, оказывает специфичное атероконсолидирующее действие [135].

Все эти исследования, а также полученные данные позволяют предположить, что спектр фармакологического липид-опосредованного воздействия АСК не зависит от его антиагрегантных свойств.

В настоящее время наиболее распространенными методами оценки системы гемостаза являются количественное исследование тромбоцитов и скрининговые коагулологические тесты, дающие лишь ограниченную информацию о внешнем и внутреннем пути свертывания. Основные тесты, такие как АЧТВ, ТВ, ПТВ

исторически и фактически проводятся для того, чтобы установить, подвержен ли человек риску кровотечения, однако значения этих тестов, могут находиться в пределах референсных значений, даже у людей со значительными нарушениями гемостаза [27], а их диагностическая ценность относительно регистрации гиперкоагуляционных нарушений, в особенности у отдельно взятого пациента, остаётся спорной [22,42]. Вместе с тем система фибринолиза и ингибиторы коагуляции не оказывают прямого влияния на время свертывания, и определение времени образования сгустка не является информативным, для оценки вклада этих компонентов, а количественный анализ является затруднительным [42].

РФМК – Биомаркер, отражающий раннюю активацию системы гемокоагуляции [261]. Определение уровня РФМК представляет собой ориентировочное полуколичественное исследование с невысокой чувствительностью, субъективной регистрацией результатов и отсутствием калибровочного и контрольного материала. Однако его невысокая стоимость позволила ему закрепиться в рамках скрининговых коагулологических тестов.

Фибриноген – является самым распространенным фактором свертывания крови. Конечным этапом образования кровяного сгустка является превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин – полимерный каркас для кровяных сгустков, которые останавливают кровотечение или закупоривают кровеносные сосуды. Фибрин – вязкоупругий полимер, и структурно-механические свойства фибринового каркаса определяют его эффективность в гемостазе, а также развитие и исход тромботических осложнений [228].

При оценке результатов определения фибриногена необходимо в первую очередь учитывать, что фибриноген является белком острой фазы, следовательно, его концентрация будет повышена при широком спектре воспалительных процессов. Результаты коагулологического исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение гемостазиологических показателей групп исследования I по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	239,5 [198; 258,25]	239,5 [198; 258,25]	239,5 [198; 258,25]	239,5 [198; 258,25]	0,980
АЧТВ, сек	31,05 [29,28; 32,9]	27,95 [26,25; 30,3]	30,3 [29,05; 32,28] p2<0,01	30,6 [29,25; 32,73] p2<0,013	0,048
ТВ, сек	18,95 [17,85; 19,93]	18,8 [18,28; 19,9]	18,75 [17,65; 19,35]	18,75 [17,18; 19,73]	0,810
ПТВ, сек	13,15 [12,58; 13,65]	13,75 [13,2; 14,3]	13,5 [12,88; 13,93]	13,65 [13,1; 14,4]	0,579
МНО	1 [0,98; 1,05]	1,02 [1; 1,07]	1,02 [0,99; 1,08]	1,06 [1,01; 1,09]	0,766
Фибриноген общ. г/л	3,35 [3,28; 3,5]	3,45 [3,38; 3,73]	3,35 [3,1; 3,9]	3,35 [3,3; 3,6]	0,717
РФМК, Мг/мл	3,5 [3; 4,13]	3,5 [3; 3,63]	3 [3; 3,75]	3,5 [3; 4,75]	0,891
Примечание – p2 – статистически значимые различия в сравнении с 2 группой (критерий Манна-Уитни), жирный шрифт – наличие достоверных различий между группами.					

Основные различия между группами, со стороны гемостаза, определены параметрами НПТЭГ. Результаты НПТЭГ 4 групп приведены в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнение показателей НПТЭГ групп исследования I по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P=
T1, мин	2 [0,7; 2,63]	1,85 [1,18; 2,68]	1,6 [0,98; 2,13]	1,25 [0,88; 2,15]	0,169
ИКК, о.е.	25,49 [17,01; 31]	23,87 [17,66; 30,87]	24,09 [17,44; 35,91]	21,69 [15,87; 35,18]	0,69
КТА, о.е.	36,38 [28,82; 52,21]	26,32 [24,11; 30,54]	28,18 [24,25; 32,53]	27,41 [23,41; 31,25]	0,025
T3, мин	7,1 [4,9; 10,23]	10,15 [8,95; 11]	9,15 [7,3; 10,35]	9,3 [7,58; 10]	0,022
ИКД, о.е.	50,24 [36,98; 65,61]	37,05 [34,55; 41,45]	38,22 [33,94; 46,47]	42,73 [33,79; 49,41]	0,075
ИПС, о.е.	18,4 [16,95; 22,3]	17,5 [15,4; 20,2]	17,2 [13,75; 19,75]	18,7 [14,55; 20,2]	0,117
T5, мин	40,15 [31,83; 43,13]	32,65 [28,3; 40,45]	34,05 [29,6; 40,35]	38 [28,93; 44,05]	0,764
МА, о.е.	629 [590,25; 651,25]	598,5 [568,25; 651,25]	582,5 [546,5; 626,25]	613,5 [524,5; 678,25]	0,599
ИТС, о.е.	16,17 [14; 20,54]	18,35 [14,87; 21,59]	17 [14,01; 19,71]	16,85 [13,76; 19,26]	0,404
ИРЛС, %	0,34 [-0,16; 1,01]	1,03 [0,26; 1,75]	0 [-0,2; 1,11]	1 [0,61; 2,67]	0,117
КСПА	2,11 [1,93; 3,29]	2,22 [2,07; 2,34]	2,44 [2,16; 2,74]	2,31 [2,02; 2,66]	0,495
Примечание – жирный шрифт – наличие достоверных различий между группами.					

Начальные этапы свертывания крови ГП описываются общей суспензионной стабильностью крови и интенсивности контактной коагуляции форменных элементов. В 1 группе отмечалась повышенная суспензионная стабильность крови, выходящая за рамки референсных значений, что демонстрировал показатель t1, составивший 2 мин [0,7; 2,63], при нормальной активности клеточного звена гемостаза, характеризуемого показателем ИКК

составившим 25,49 о.е. [17,01; 31], описывающим этапы амплификации и проапанации. При этом в группах с лекарственной терапией, наблюдалось выраженное снижение суспензионной стабильности крови, в сравнении с 1 группой, и только показатель 2 группы превышал допустимые уровни.

Тромбиновая активность, оцениваемая показателем КТА, в группах с 2 по 4 находилась в диапазоне нормальных значений. В 1 группе показатель КТА находился вне диапазона референсных значений и составил 36,38 о.е. [28,82; 52,21] Закономерно при повышении тромбиновой активности в 1 группе наблюдалось сокращение времени желирования крови, регистрируемое показателем t_3 до 7,1 мин [4,9; 10,23], что свидетельствует о гиперкоагуляции в 1 группе. Наиболее высокие значения t_3 наблюдались во 2 группе и превышали референс, указывая на гипокоагуляцию у данных пациентов, t_3 – 10,15 мин [8,95; 11].

Показатель ИКД в 1 группе, описывающий этапы протеолиза фибрина, превышал допустимые значения. ИКД в 1 группе составила 50,24 о.е. [36,98; 65,61], что ещё раз подчеркивает гиперкоагуляционные сдвиги ГП у пациентов с МС.

На полимеризационном этапе фибриногенеза, оцениваемого по ИПС, значения укладывались в пределы референсных во всех 4 группах. Показатели МА, описывающие плотность сгустка в фазе стабилизации также укладывались в нормальные значения во всех 4 группах. Время достижения максимальной плотности сгустка, оцениваемое показателем t_5 в 1 группе было увеличено, в сравнении с остальными группами и составило 40,15 мин [31,83; 43,13]. Данные особенности, вероятно, отражают активацию антикоагуляционного звена гемостаза в рамках компенсаторной реакции.

Совокупная интенсивность свертывающей системы крови, регистрируемая параметром ИТС, находилась в пределах нормальных значений и не различалась между группами. Значения показателей КСПА, демонстрирующих общую

противосвертывающую активность крови, была в рамках нормальных показателей во всех 4 группах.

В совокупной оценке ГП несомненна значимость не только интегральных тестов, но и физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови. TFPI является одним из основных конституциональных антикоагулянтов, регулирующих инициальные фазы свертывания крови. Его основной антикоагулянтный эффект заключается в регуляции образования тромбина, путем ингибирования активного FX и связанного с фосфолипидом комплекса TF и активного FVII [64]. Ряд исследований продемонстрировали, что низкие уровни TFPI в плазме (особенно свободного TFPI) связаны с примерно двукратным увеличением риска венозной тромбозной эмболии [82,110,130,188].

Деградация TFPI опосредуется белком, связанным с рецептором ХС-ЛПНП, который может играть важную роль в его клиренсе [251]. Учитывая то обстоятельство, что статины снижают концентрации ХС-ЛПНП изучение их вклада в ослабление антикоагулянтной активности, представляет несомненный интерес. У пациентов была произведена количественная оценка TFPI и FX (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение показателей FX и TFPI групп исследования I

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P=
FX, нг/мл	8,73 [8,48; 8,79]	8,76 [7,63; 9,01]	8,6 [7,52; 8,94]	7,46 [7; 7,68] p1= 0,001 p2=0,001 p3=0,016	0,001

Продолжение таблицы 10

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P=
TFPI, нг/мл	45,79 [45,63; 46,17]	41,89 [39,72; 44,4] p1=0,024	45,03 [42,57; 49,46] p2=0,033	42,62 [36,89; 50,98]	0,097
Примечание – p1 – статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); p2 – статистически значимые различия 2 группой (критерий Манна-Уитни); p3 – статистически значимые различия в сравнении с 3 группой (критерий Манна-Уитни); жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Краскела-Уоллеса).					

Закономерно, в группах 2 и 4, концентрации TFPI были ниже, в сравнении с группами 1 и 3, что свидетельствует об ослаблении антикоагулянтной активности. Вместе с тем концентрации ФХ в группах с 1 по 3 были сопоставимы и статистически значимо не отличались друг от друга. В 4 группе концентрация ФХ была наименьшей в сравнении с остальными группами. Принимая во внимание сокращение концентраций TFPI при терапии статинами, включение антиагрегантов может снизить риск тромбоза за счёт снижения ФХ, занимающего ключевое место в каскаде коагуляции в каждом из трех основных путей (внутреннем, внешнем и общем).

3.1.2 Влияние статинов на гемостатический потенциал нативной крови у пациентов с метаболическим синдромом

Функциональное состояние ГП у пациентов, принимающих статины характеризовалось сниженной интенсивностью коагуляционной активности в сравнении с 1 группой и характеризовалась хронометрической гипокоагуляцией и структурной нормокоагуляцией. Гипокоагуляция была зарегистрирована преимущественно на протеолитическом этапе фибриногенеза (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение показателей НПТЭГ пациентов 1 и 2 группы

Показатель	Группа 1	Группа 2	P=
T1, мин	2 [0,7; 2,63]	1,85 [1,18; 2,68]	0,748

Продолжение таблицы 11

Показатель	Группа 1	Группа 2	P=
ИКК, о.е.	25,49 [17,01; 31]	23,87 [17,66; 30,87]	0,266
КТА, о.е.	36,38 [28,82; 52,21]	26,32 [24,11; 30,54]	0,008
T3, мин	7,1 [4,9; 10,23]	10,15 [8,95; 11]	0,011
ИКД, о.е.	50,24 [36,98; 65,61]	37,05 [34,55; 41,45]	0,050
ИПС, о.е.	18,4 [16,95; 22,3]	17,5 [15,4; 20,2]	0,082
T5, мин	40,15 [31,83; 43,13]	32,65 [28,3; 40,45]	0,304
МА, о.е.	629 [590,25; 651,25]	598,5 [568,25; 651,25]	0,832
ИТС, о.е.	16,17 [14; 20,54]	18,35 [14,87; 21,59]	0,204
ИРЛС, %	0,34 [-0,16; 1,01]	1,03 [0,26; 1,75]	0,272
КСПА	2,11 [1,93; 3,29]	2,22 [2,07; 2,34]	0,962
Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Манна-Уитни).			

Тромбин является основным регулятором гемостаза, помимо этого он принимает участие в формировании системного воспалительного ответа и развитии атеросклероза, в частности, усиливая прокоагулянтную направленность свертывающей системы крови. В настоящее время ведется активная дискуссия о возможности использования биомаркеров активности тромбина в качестве предикторов развития ССО у пациентов с ишемической болезнью сердца [8].

Тромбиновая активность во 2 группе была ниже в сравнении с 1 группой, показатель КТА составил 26,32 о.е. [24,11; 30,54] (таблица 11). Спад активности тромбина привел к закономерному увеличению времени желирования крови, что выразилось статистически значимым повышением показателя t3 в 2 группе (таблица 12). Снижение активности тромбина отразилось на протеолитическом этапе фибриногенеза, показатель ИКД был ниже во 2 группе пациентов и составил 37,05 о.е. [34,55; 41,45], укладываюсь в референсные величины.

Тромбин является основным инициатором физиологического свертывания крови и патологического тромбообразования. Накопленные за последнее десятилетие данные, полученные в результате различных исследований *in vitro* и

in vivo, свидетельствуют о том, что терапия статинами приводит к снижению образования тромбина [219], что согласуется с результатами нашего исследования. Помимо способности снижать уровень ХС общего в сыворотке крови, статины демонстрируют целый ряд плеiotропных свойств, включающих как антитромботическое, так и противовоспалительное действие [191,239]. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что розувастатин снижает образование тромбина у пациентов с венозной тромбоэмболией, после отмены антикоагулянтов [213]. Результаты исследования Statins Reduce Thrombophilia (START) показали, что розувастатин улучшает коагуляционный профиль пациентов с предшествующим венозным тромбозом, снижая активность ФVII, ФVIII, ФXI, антигена ФВ и потенциал генерации тромбина [70]. Этот вывод ясно указывает на то, что коррекция повышенного тромбогенного потенциала может быть ключевой в снижении рисков наступления ТГО у пациентов с липидными нарушениями, принимающих статины.

Начальные этапы свертывания крови имели гипокоагуляционную направленность, без влияния на последующие этапы фибриногенеза. Наибольшие значения показателя МА, оценивающего функциональность XIII-го фактора свертывания, стабилизацию и полимеризацию кровяного сгустка, наблюдались в 1 группе. Вместе с тем показатель t_5 характеризующий время формирования стабилизированного сгустка был ниже в группе 2 в 1,2 раза, составив 32,65 мин [28,3; 40,45], при этом статистически значимых отличий получено не было.

Случайные свидетельства влияния статинов на свертываемость крови были получены еще в 1990-х и 2000-х годах. По предварительным данным, флувастатин и симвастатин могут снижать экспрессию гена ТФ [53,97]. Независимо от снижения уровня холестерина в крови, антикоагулянтный эффект статинов сильнее проявляется у людей с гиперхолестеринемией [220]. Статины ингибируют свертывание крови путем снижения экспрессии ТФ и повышению экспрессии эндотелиального тромбомодулина (ТМ), что приводит к снижению выработки тромбина и, в свою очередь, к уменьшению количества

прокоагулянтных реакций, катализируемых тромбином, таких как расщепление фибриногена и активация ФV и ФXIII, в сочетании с повышением экспрессии ТМ [53,55,75,97,101,220,240]. Следует предположить, что антикоагулянтный эффект статинов может хотя бы частично объяснить снижение риска ТГО и смертности у пациентов с ССЗ и их осложнениями.

Инициированный ТФ процесс свертывания крови способствует образованию богатых фибрином тромбов не только в венах, но и в артериях с высоким потоком и давлением, в которой тромбоз развивается обычно на месте разрыва атероматозного поражения. Таким образом, ослабление ТФ-индуцированного свертывания крови имеет широкое клиническое значение.

Возможно, это не единственные антикоагулянтные эффекты статинов. В исследовании NEO, проведенном в Нидерландах, у пациентов с ожирением, принимающих статины, активность ФXI, ФVIII, ФIX был ниже, чем у пациентов, принимающих фибрат/ниацин [63], что подчеркивает липид-независимый антикоагулянтный эффект статинов. Помимо этого, трехдневный прием 40 мг аторвастатина является достаточным для снижения активности ФVII и ФXI, что ассоциируется с благоприятным изменением свойств фибринового сгустка [226].

3.1.3 Влияние антиагрегантов на гемостатический потенциал нативной крови у пациентов с метаболическим синдромом

Состояние ГП у пациентов 3 группы, ожидаемо характеризовалось хронометрической гипокоагуляционной направленностью, отразившееся в снижении интенсивности фибринообразования на этапе протеолиза тромбина и полимеризации фибринового сгустка (таблица 12).

Таблица 12 – Сравнение показателей НПТЭГ пациентов 1 и 3 группы

Показатель	Группа 1	Группа 3	P=
T1, мин	2 [0,7; 2,63]	1,6 [0,98; 2,13]	0,289
ИКК, о.е.	25,49 [17,01; 31]	24,09 [17,44; 35,91]	0,556
КТА, о.е.	36,38 [28,82; 52,21]	28,18 [24,25; 32,53]	0,016

Продолжение таблицы 12

Показатель	Группа 1	Группа 3	P=
T3, мин	7,1 [4,9; 10,23]	9,15 [7,3; 10,35]	0,041
ИКД, о.е.	50,24 [36,98; 65,61]	38,22 [33,94; 46,47]	0,049
ИПС, о.е.	18,4 [16,95; 22,3]	17,2 [13,75; 19,75]	0,029
T5, мин	40,15 [31,83; 43,13]	34,05 [29,6; 40,35]	0,707
МА, о.е.	629 [590,25; 651,25]	582,5 [546,5; 626,25]	0,172
ИТС, о.е.	16,17 [14; 20,54]	17 [14,01; 19,71]	0,562
ИРЛС, %	0,34 [-0,16; 1,01]	0 [-0,2; 1,11]	0,262
КСПА	2,11 [1,93; 3,29]	2,44 [2,16; 2,74]	0,594
Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Манна-Уитни).			

По результатам НПТЭГ функциональное состояние ГП на начальных этапах коагуляции находилось в пределах нормы, вместе с тем в 1 группе показатель t1, характеризующий суспензионную стабильность крови, был выше, агрегационная активность, описываемая показателем ИКК была в сопоставимых референсных величинах (таблица 12).

Несмотря на динамику начальных этапов коагуляции преимущественно в стадиях инициации/амплификации, тромбиновая активность, описываемая показателем КТА, была ниже, в сравнении с 1 группой и составила 28,18 о.е. [24,25; 32,53], что определило дальнейший процесс образования сгустка. Закономерно, при снижении активности тромбина, время желирования крови, описываемое показателем t3, было увеличено в сравнении с 1 группой. Показатель t3 составил 9,15 мин [7,3; 10,35]. Интенсивность протеолитического (ИКД) и полимеризационного (ИПС) фибринообразования была в диапазоне референсных значений, и вместе с тем ниже, в сравнении с 1 группой (таблица 12).

Сниженная контракционная способность тромбоцитов, вследствие лекарственной ингибиции арахидонового каскада препаратами АСК, привела к редукции плотности сгустка была ниже в 3 группе, в сравнении с 1 группой [41]

(таблица 12). Время формирования фибрин – тромбоцитарной структуры сгустка – МА, статистически значимо не отличалось от 1 группы. Показатель t5 был ниже в 3 группе и составил 34,05 мин [29,6; 40,35].

Общая интенсивность коагуляционного каскада (ИТС) не выходила за рамки нормальных значений в обеих группах. Суммарная противосвертывающая активность, описываемая показателем КСПА, была выше в 3 группе (таблица 12), предположительно за счет включения контррегуляторных механизмов, в результате воздействия АСК. Следует отметить, что в механизм антитромботического действия АСК вовлечены не только тромбоциты, но и эритроциты с моноцитами. Клеточный ответ на АСК имеет двойственное действие – частично усиливает антитромботический эффект, а частично подавляет его [161].

АСК остаётся краеугольным камнем антиагрегантной терапии для неотложной терапии и долгосрочной профилактики атеротромбоза [142]. АСК действует, необратимо блокируя циклооксигеназную активность простагландин Н-синтаз 1 и 2 типа, также известных как циклооксигеназы (ЦОГ) -1 и -2, соответственно. Этот эффект достигается за счет ацетилирования остатка серина (серин 529 в ЦОГ-1 и серин 516 в ЦОГ-2) в субстратном кармане ЦОГ, что препятствует попаданию арахидоновой кислоты в каталитический участок фермента ЦОГ 2 [243]. Таким образом блокируется биосинтез простаноидов и, в конечном итоге, ингибируется выработка тромбоксана А₂ (ТХА₂) и простациклина (PGI₂).

В тромбоцитах присутствует почти исключительно ЦОГ-1, которая вырабатывает большое количество тромбоксана А₂, проагрегационного и вазоконстрикторного медиатора [69,243]. Эндотелиальные клетки сосудов, которые экспрессируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, представляют собой основное место выработки PGI₂. Низкие дозы АСК избирательно ингибируют активность ЦОГ-1, в то время как более высокие дозы ингибируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2. В результате такого взаимодействия выработка ТХА₂ снижается на время жизни

тромбоцита (примерно 10 дней), поэтому для восстановления активности ЦОГ-1 необходимо образование новых тромбоцитов de novo [212].

3.1.4 Влияние комбинированной терапии статинами и антиагрегантами на гемостатический потенциал нативной крови у пациентов с метаболическим синдромом

ГП 4 группы характеризовался хронометрической и структурной нормокоагуляцией (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение показателей НПТЭГ пациентов 1 и 4 группы

Показатель	Группа 1	Группа 4	P=
T1, мин	2 [0,7; 2,63]	1,25 [0,88; 2,15]	0,204
ИКК, о.е.	25,49 [17,01; 31]	21,69 [15,87; 35,18]	0,25
КТА, о.е.	36,38 [28,82; 52,21]	27,41 [23,41; 31,25]	0,02
T3, мин	7,1 [4,9; 10,23]	9,3 [7,58; 10]	0,122
ИКД, о.е.	50,24 [36,98; 65,61]	42,73 [33,79; 49,41]	0,29
ИПС, о.е.	18,4 [16,95; 22,3]	18,7 [14,55; 20,2]	0,333
T5, мин	40,15 [31,83; 43,13]	38 [28,93; 44,05]	0,656
МА, о.е.	629 [590,25; 651,25]	613,5 [524,5; 678,25]	0,705
ИТС, о.е.	16,17 [14; 20,54]	16,85 [13,76; 19,26]	0,756
ИРЛС, %	0,34 [-0,16; 1,01]	1 [0,61; 2,67]	0,24
КСПА	2,11 [1,93; 3,29]	2,31 [2,02; 2,66]	0,821
Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Манна-Уитни).			

Состояние ГП на этапе инициации и амплификации характеризовалось сниженной суспензионной стабильностью крови у пациентов 4 группы, в сравнении с 1 группой, что демонстрировал показатель t1 составивший 1,1 мин [0,73; 1,9]. При этом активность ФЭК была ниже в 4 группе, показатель ИКК составил 22,75 о.е. [20,67; 37,26], что в дальнейшем было подтверждено сниженной кинетикой и динамикой протеолиза тромбина.

Тромбиновая активность в 4 группе, описываемая показателем КТА составила 27,41 о.е. [23,41; 31,25] и была ниже в сравнении с 1 группой. Медианные значения времени перехода крови из жидкого состояния в гель, описываемое показателем t_3 были выше в 4 группе и составило 9,3 мин [7,58; 10]. Интенсивность протеолитического этапа фибриногенеза была ниже в 4 группе, оставаясь в пределах референсных значений, параметр ИКД составил 42,73 о.е. [33,79; 49,41]. Плотность сгустка была сопоставима в обеих группах, однако время достижения максимальной амплитуды, определяемое параметром t_5 было несущественно ниже в 4 группе и составило 38 мин [28,93; 44,05]. Противосвертывающая активность, описываемая показателем КСПА была выше в 4 группе, в сравнении с 1 группой.

3.2 Исследование II – Влияние фармакологического достижения ЦАД на гемостатический потенциал у пациентов с метаболическим синдромом

3.2.1 Характеристика когорты пациентов исследования II

В лонгитудинальном исследовании II была выделена группа из 25 пациентов обоих полов из них 22 женщины и 3 мужчины в возрастном диапазоне от 61 до 86 лет (медианный возраст 71 лет [68; 75]) с недостигнутыми ЦАД. Характеристика выборки представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Основные показатели выборки исследования II, ассоциированные с МС

Показатель	Пациенты, включенные в исследование Me [LQ; Uq]
Рост, см	162 [158; 166]
Вес, кг	77 [70; 93]
ИМТ, кг/м ²	29,4 [27,51; 33,15]
Окружность талии, см	96 [90; 103]
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,8 [5,2; 6,4]

Продолжение таблицы 14

Показатель	Пациенты, включенные в исследование Me [LQ; Uq]
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,8 [5,2; 6,4]
Инсулин, мкЕД	7,8 [6; 9,9]
НОМА-IR	2,15 [1,58; 3,15]

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением преобладали в этой выборке. В данную группу не вошли пациенты, ранее не принимавшие БКК, но получившие их в периоде нахождения в клиники. За время пребывания в стационаре, составившее 9 дней, у пациентов была проведена персонафицированная коррекция антигипертензивной терапии и достигнуто ЦАД. Характеристика антигипертензивной терапии до и после достижения ЦАД представлена на рисунке 6.

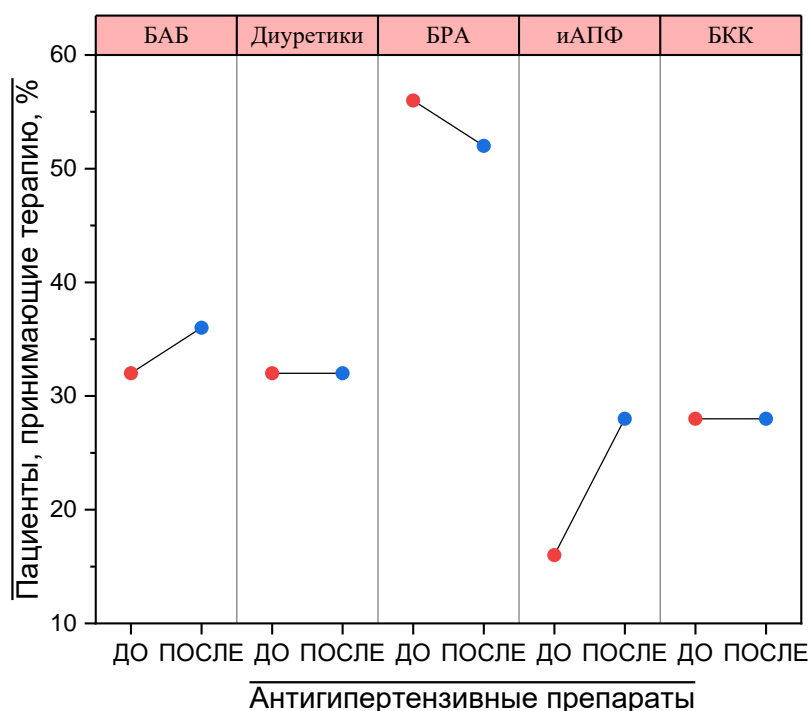


Рисунок 6 – Характеристика антигипертензивной терапии пациентов до и после достижения ЦАД

До корректировки терапии, среди ЛС, преобладали БРА (56%), а также БАБ (32%) и диуретики (32%). БРА, как ЛС, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, могут оказывать эндотелий-протекторное действие и,

следовательно, положительное действие на систему гемостаза. БАБ за счёт своего действия способны снижать агрегацию тромбоцитов [110]. Проконгулянтное действие диуретиков на ГП может быть объяснено гемоконцентрацией, однако в настоящее время нет оснований полагать, что терапия диуретиками вызывает дисбаланс в сторону увеличения образования фибрина с повышенным тромботическим риском.

3.2.2 Динамика характеристик гемостатического потенциала при фармакологическом достижении ЦАД

Эпидемиологические исследования демонстрируют непрерывную и логлинейную связь между АД и неблагоприятными исходами ССЗ, ассоциированными с тромбозами [52,159,169,202,253]. Относительный риск тромбоза имеет тенденцию к росту, при увеличении АД на каждые 10 мм рт. ст. [52,202].

В настоящее время рекомендуется инициировать антигипертензивную терапию у пациентов с АГ в возрастном диапазоне 18-79 лет при уровне систолического АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм.рт.ст. [98,236,237]. Рекомендуемыми ЦАД являются показатели до 140/90 мм рт. ст., при благоприятной переносимости целевые значения могут быть снижены до 130/80 мм рт. ст. или ниже, независимо от возраста и степени риска наступления ССО, одним из которых являются ТГО.

На данное время специфическая антиагрегантная терапия у пациентов с АГ и ГБ в рамках первичной профилактики не показана [123]. Поддержание ЦАД является основным и единственным методом снижения рисков наступления ТГО.

При поступлении значения САД составили 152,5 мм.рт.ст. [148,25; 163], ДАД 85,5 мм.рт.ст. [80,5; 90,75] (таблица 15), что соответствовало АГ 1 степени у лиц старше 18 лет, что свидетельствует о недостаточном гипотензивном эффекте фармакологической терапии.

Таблица 15 – Показатели АД пациентов до и после достижения ЦАД

Показатель	До достижения ЦАД	После достижения ЦАД	P=
САД, мм.рт.ст.	150 [148; 160]	130 [124; 135]	0,00007
ДАД, мм.рт.ст.	85 [80; 91]	76 [70; 80]	0,0002
Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Уилкоксона).			

При поступлении у пациентов по данным НПТЭГ выявлена гиперкоагуляция, преимущественно на этапе тромбинообразования и протеолитическом этапе фибриногенеза (таблица 16). Выявленные особенности ГП позволили сделать вывод о неэффективности АГ терапии в отношении системы гемостаза, несмотря на использование ЛС, косвенно влияющих на состояние гемокоагуляции.

Таблица 16 – Динамика показателей НПТЭГ пациентов до и после достижения ЦАД

Показатель	До достижения ЦАД	После достижения ЦАД	P=
T1, мин	1,8 [1,2; 2,4]	2,05 [1,48; 2,63]	0,2
ИКК, о.е.	28,33 [20; 37,14]	26,46 [20,19; 33,01]	0,6
КТА, о.е.	37,04 [31,25; 55,56]	27,78 [23,81; 31,25]	0,00002
T3, мин	6,9 [4,9; 9]	10,3 [8,5; 11,8]	0,00008
ИКД, о.е.	47,02 [38,23; 57,91]	35,65 [33,13; 42,62]	0,001
ИПС, о.е.	19,3 [17,3; 23,3]	16 [11,9; 19,3]	0,001
T5, мин	30,6 [27,6; 40,4]	33,8 [30,6; 40,2]	0,1
МА, о.е.	577 [526; 638]	617 [544; 666]	0,9
ИТС, о.е.	18,28 [15,75; 20,84]	16,39 [13,75; 20]	0,1
ИРЛС, %	0,76 [0,12; 2,21]	1,07 [0,24; 2,36]	0,5
КСПА	2,43 [2,06; 2,93]	2,38 [2,06; 2,61]	0,1
Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Уилкоксона).			

До достижения ЦАД показатель суспензионной стабильности крови (t1) выходил за рамки референса и составил 1,8 мин [1,2; 2,4], активность ФЭК, регистрируемая показателем ИКК находилась в пределах нормальных показателей.

Тромбиновая активность выходила за рамки условной нормы, КТА составил 37,04 о.е. [31,25; 55,56], демонстрируя прокоагулянтную направленность системы гемостаза. Медианные значения времени достижения точки желирования отмечались в рамках гиперкоагуляционного тренда t3 составило 6,9 мин [4,9; 9]. Динамика протеолитического этапа фибриногенеза была увеличена, в сравнении с референсными значениями ИКД составил 47,02 о.е. [38,23; 57,91]. Интенсивность полимеризационного этапа фибриногенеза находилась в пределах референсных значений.

Время достижения максимальной амплитуды было в рамках условной нормы – t5 составило 30,6 мин [27,6; 40,4], при средней плотности сгустка МА=577 о.е. [526; 638]. Остальные параметры НПТЭГ (ИТС, ИРЛС, КСПА) были в пределах референсных значений.

За время пребывания в стационаре, у пациентов была проведена индивидуальная коррекция антигипертензивной терапии с достижением ЦАД с учётом возраста. За время пребывания в стационаре САД снизилось с 150 мм.рт.ст. [148; 160] до 130 мм.рт.ст. [124; 135], ДАД с 85 мм.рт.ст. [80;91] до 76 мм.рт.ст. [70; 80] (таблица 15), что соответствовало рекомендованному уровню АД при условиях хорошей переносимости лекарственной терапии.

После достижения ЦАД соотношение антигипертензивных лекарственных средств ЛС значительно не изменилось (рисунок 6). Среди ЛС преобладали БРА (52%), БАБ (36%) и диуретики (32%), увеличилось отношение иАПФ (16% – до и 28% после). Исходя из особенностей коррекции лекарственной терапии АГ, а также схожего фармакологического действия иАПФ и БРА, можно сделать вывод, что гемостазиологические эффекты в большей степени зависят от достижения ЦАД, а не плеiotропного действия ЛС.

В результате достижения ЦАД по данным НПТЭГ выявлена регрессия прокоагулянтного фенотипа, характерного для АГ. Суспензионная стабильность крови увеличилась в сравнении с 1 исследованием показатель t_1 составил 2,05 мин [1,48; 2,63] и выходил за рамки нормы, демонстрируя гипокоагуляционную направленность на этапе инициации/амплификации, при отсутствии статистически значимых различий. Активность клеточного звена находилась в пределах нормы – ИКК составил 26,46 о.е. [20,19; 33,01], статистически значимые различия отсутствовали. Тромбиновая активность снизилась, что продемонстрировал показатель КТА, составивший 27,78 о.е. [23,81; 31,25], при этом значения укладывались в физиологическую норму. В дальнейшем это отразилось на времени достижения точки желирования крови t_3 составил 10,3 мин [8,5; 11,8]. Интенсивность коагуляционного драйва снизилась и укладывалась в референсные значения, ИКД составила 35,65 о.е. [33,13; 42,62]. Интенсивность полимеризационного этапа также снизилась в сравнении с предыдущим исследованием, ИПС составила 16 о.е. [11,9; 19,3].

Время достижения максимальной плотности сгустка была в сопоставимых величинах t_5 составил 33,8 мин [30,6; 40,2]. После стабилизации АД, показатель МА составил 617 о.е. [544; 666]. Интенсивность тотального свертывания сократилась, ИТС составила 16,39 о.е. [13,75; 20]. Интенсивность ретракции и лизиса сгустка увеличилась, ИРЛС составила 1,07 о.е. [0,24; 2,36] и снизилась противосвертывающая активность крови, КСПА составил 2,38 [2,06; 2,61].

АГ характеризуется специфическим поражением сосудистого русла, эндотелия в первую очередь, повреждение которого приводит к неспособности самомодуляции/ауторегуляции баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих агентов, провоцируя развитие неспецифического воспаления, снижения синтеза NO, возникновению оксидативного стресса, в исходе приводящих к патологическому ремоделированию сосудистой стенки и изменению фенотипа эндотелиальных клеток, поддерживающих АГ, способствуя развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, замыкая порочный круг

патогенеза[11]. В конечном итоге данные нарушения приводят к трансформации фенотипа ГП, сменяя нормокоагуляционный фенотип на гиперкоагуляционный.

Коррекция уровня АД и достижение ЦАД, независимо от ЛС, продемонстрировала положительное влияние на ГП нативной крови, регистрируемое показателями НПТЭГ. У пациентов наблюдалось статистически значимое снижение тромбиновой активности, интенсивности протеолиза тромбина, что подтверждалось увеличением времени желирования крови, а также снижением интенсивности полимеризации сгустка. Полученные данные, позволяют предположить, что снижение напряжения сдвига и достижение ЦАД, независимо от используемого ЛС, приводят к снижению интенсивности гемокоагуляции на протеолитическом и полимеризационном этапах фибриногенеза. Вероятно, снижение напряжения сдвига, вызванного АГ, позволило реабилитировать эндотелиальную функцию и смодулировать баланс свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза. Проведенное исследование продемонстрировало, что своевременная коррекция фармакологической терапии АГ и повышение приверженности к лечению пациентов, способствует коррекции фенотипического модуса ГП, тем самым снижая риск развития ТГО, связанных с повышенной гемодинамической пульсовой нагрузки на эндотелий сосудов, вызванной АГ.

3.3 Исследование III – Гемостазиологические эффекты антигипертензивной терапии у пациентов с достигнутым ЦАД

3.3.1 Характеристика когорты исследования III

В исследование III для оценки влияния моно- и комбинированной антигипертензивной терапии в кросс-секционное исследование была выделена группа из 40 пациентов (35 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 60 до 83 лет (медианные значения возраста составили 69 лет [66,5; 72,5]) с достигнутыми значениями ЦАД. Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от количества антигипертензивных ЛС, индивидуально достаточных для достижения

ЦАД, без учета классификационной принадлежности. В 1 группу вошли 10 пациентов с монотерапией. Во 2 группу вошли 17 пациентов с двойной терапией и в 3 группу вошли 13 пациентов с тройной терапией. Антропометрические показатели пациентов представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Антропометрические показатели пациентов исследования III

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
Рост, см	163,5 [155,5;173]	161 [158;163]	161 [160; 171]	0,369
Вес, кг	72 [71; 77,75]	78 [74; 85]	72 [65; 84]	0,456
ИМТ кг/м ²	27,43 [23,81; 29,49]	30,08 [28,2; 33,35]	28,04 [25,39; 30,47]	0,055
ОТ, см	85 [83,5; 94,25]	98 [96; 102,3]	95 [86; 102]	0,039
Примечание – жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Краскелла-Уоллиса).				

На рисунке 7 представлена диаграмма Венна, демонстрирующая комбинации антигипертензивных ЛС в сформированных группах. Следует отметить, что из группы 1 (монотерапии) и 2 (двойной терапии) были исключены пациенты, принимающие БКК, как ЛС непосредственно влияющие на ГП крови.

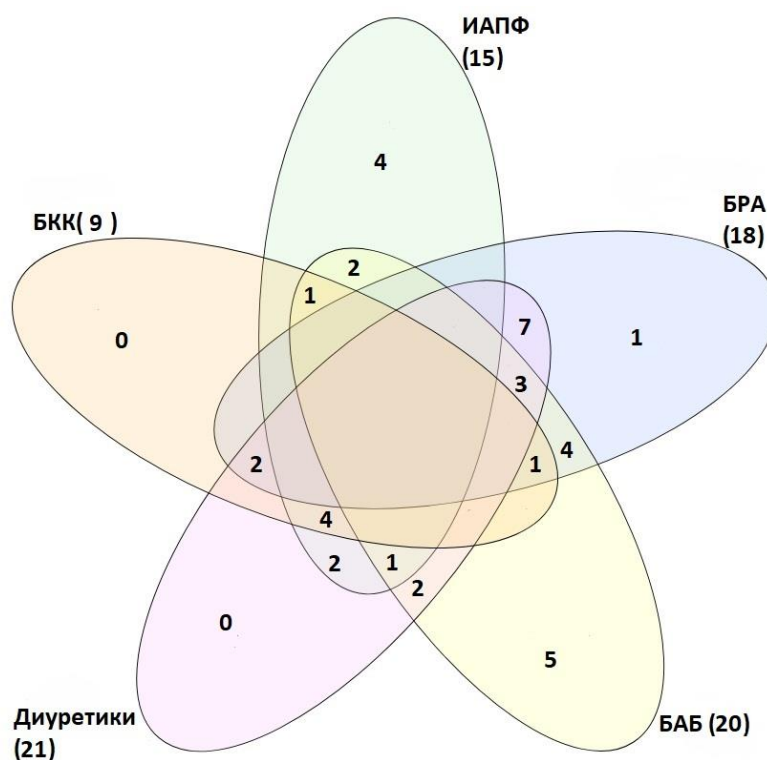


Рисунок 7 – Распределение ЛС и их комбинации в исследуемой когорте.

Распределение антигипертензивных ЛС в группах представлено в таблице 18.

Таблица 18 – Характеристика фармакологической терапии пациентов, исследования III

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
иАПФ, n (%)	4, (40)	4, (23,5)	7, (53,8)
БРА, n (%)	1, (10)	11, (64,7)	7, (53,8)
БАБ, n (%)	5, (50)	10, (61,54)	6, (41,18)
БКК, n (%)	–	–	6, (69,2)
Диуретики, n (%)	–	11, (64,7)	10, (76,9)

3.3.2 Характеристики гемостатического потенциала при различных вариантах антигипертензивной терапии

В настоящее время активно совершенствуются различные варианты лекарственной антигипертензивной терапии, призванные не только обеспечить снижение повреждения органов мишеней, включающих сосудистую систему, сердце, мозг и почки, но и снизить риск наступления ТГО. Гипотензивные ЛС могут использоваться в качестве моно- или комбинированной терапии. В настоящее время комбинированная лекарственная терапия является предпочтительной, т.к. она воздействует на различные звенья патогенеза, повышенного АД и позволяет достичь ЦАД с использованием более низких доз и снизить риск побочных эффектов. Однако во многих исследованиях, было отмечено, что антигипертензивные препараты обладают разнонаправленным действием на систему гемостаза [79,120]. Гетерогенность гемостазиологического воздействия антигипертензивных ЛС, трактует необходимость углубленного изучения различных вариантов фармакологической терапии АГ.

С целью оценки профиля безопасности антигипертензивной терапии, пациентам было проведено биохимическое исследование крови (таблица 19).

Таблица 19 – Биохимические параметры крови пациентов с различными вариантами терапии АГ по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
Глюкоза, ммоль/л	5,65 [5,33; 6,88]	5,7 [5,3; 6,4]	6,2 [5,8; 6,4]	0,590
Общий билирубин, ммоль/л	13,7 [10,55; 18,68]	10,4 [7,5; 15,5]	9,9 [9,1; 11,4]	0,149
Мочевина, ммоль/л	5,65 [5,23; 7,75]	5,7 [5,1; 7,6]	6,8 [6,3; 8,6]	0,158
Мочевая кислота, мкмоль/л	317,5 [279,5; 339]	293 [270; 340]	345 [326,75; 445,25] p2=0,042	0,112
ХС общий, ммоль/л	5,35 [4,2; 5,8]	5,1 [4,3; 6,2]	4,6 [4,1; 5,8]	0,759
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,4 [0,36; 0,57]	0,42 [0,26; 0,59]	0,44 [0,34; 0,59]	0,943
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,44 [2,52; 4,1]	3,22 [2,25; 3,95]	2,79 [2,2; 3,77]	0,673
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,36 [1,31; 1,56]	1,65 [1,37; 1,86]	1,44 [1,2; 1,56]	0,248
ЛПВП %	27 [22; 32,28]	28,4 [26; 34]	29 [24; 33]	0,687
ТГ, ммоль/л	1,21 [0,71; 1,3]	1,49 [1,05; 1,65]	1,26 [1,02; 2,19]	0,281
ИА	2,75 [2,1; 3,5]	2,5 [1,9; 2,9]	2,5 [2,1; 3,2]	0,698
Примечание – p2 – статистически значимые различия в сравнении с 2 группой (критерий Манна-Уитни).				

Значения глюкозы плазмы крови увеличивались по мере роста ЛС, применяемых для лечения АГ (таблица 19). Вместе с тем показатели инсулина плазмы крови, имели прямо противоположную тенденцию (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнение основных показателей гормонального статуса групп исследования III по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
Инсулин, мкЕД	8,15 [5,35; 13,13]	8,25 [8; 8,5]	6,4 [3,5; 8,1] p2=0,28	0,096
НОМА-IR	2,08 [1,3; 3,71]	2,35 [1,94; 3,39]	1,79 [1,34; 1,85] p2=0,17	0,084
Примечание – p2 – статистически значимые различия в сравнении с 2 группой (критерий Манна-Уитни).				

Наименьшие показатели инсулина и НОМА-IR наблюдались в 3 группе и статистически значимо отличались от 2 группы.

Антигипертензивные препараты при длительном применении способны оказывать влияние на метаболические параметры организма, включая метаболизм глюкозы и инсулина, повышая риск развития СД, что особенно актуально у пациентов с МС. Среди основных классов препаратов, снижающих АД, иАПФ и БРА эффективны в профилактике начинающегося СД и могут быть рассмотрены у пациентов с риском развития диабета, которым показана терапия, снижающая АД [184,196].

Тиазидовые диуретики обладают дозозависимым гипергликемическим эффектом, особенно при длительном применении. Гипокалиемия, вызываемая диуретиками, может нарушать секрецию инсулина [1].

БКК ингибируют кальциевые каналы L-типа в островковых клетках поджелудочной железы, что приводит к снижению секреции инсулина, гипергликемии и снижению утилизации глюкозы сердцем [45].

В исследовании INVEST было показано, что БАБ способны увеличивать риск развития СД [197]. Неблагоприятное действие БАБ можно объяснить увеличением ИМТ, нарушением клиренса инсулина, снижением периферического

кровотока в сердечных мышцах [57]. БАБ и тиазидовые диуретики при их синергизме могут увеличить риск развития гипергликемии и как следствие риска развития СД.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий в показателях глюкозы плазмы крови, а также наименьшие показатели инсулина в 3 группе, можно сделать вывод о безопасности проводимой антигипертензивной терапии в отношении углеводного обмена.

Со стороны липидного обмена, прогредиентно лекарственной нагрузке, наблюдалась положительная динамика в виде снижения ХС общего, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП. В настоящее время известна взаимосвязь липидного обмена и системы РААС. Ангиотензин II участвует адипогенезе, увеличивая жировую массу тела, а также увеличивает синтез, поглощение и накопление жирных кислот, а также замедляет липолиз [13]. Приём БРА 64,7% пациентов 2 группы мог положительно повлиять на показатели липидного спектра. Вместе с тем в 3 группе 53,8% приём БРА, а также 53,8% иАПФ мог вызвать схожий и более выраженный эффект, т.к. иАПФ и БРА обладают подобными механизмами действия. Более выраженный гиполипидемический эффект в 3 группе может быть объяснен улучшением микроциркуляции, вследствие терапии БКК, что приводит к более эффективному метаболическому обмену.

Терапия иАПФ и диуретиками в группах 2 и 3 оказали положительное влияние на функциональное состояние печени, что продемонстрировано снижением показателей общего билирубина у пациентов, принимающих комбинации антигипертензивных ЛС. Известно, что иАПФ и диуретики способны снижать концентрации билирубина в крови [28].

При исследовании коагулограммы, показатели АЧТВ 2 группы статистически значимо отличались от показателей 1 группы, в остальных случаях клинически и статистически значимых различий между группами получено не было (таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение параметров коагулограммы у пациентов исследования III по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	256,5 [232,5; 300,25]	238 [227; 275]	248 [204; 268]	0,480
АЧТВ, сек	30,25 [29,38; 32,18]	27 [25,9; 30,2] p1=0,027	29,1 [25,8; 31,2]	0,101
ТВ, сек	18,45 [17,7; 18,8]	17,9[17,3;19,6]	18,8[18,4;19,9]	0,180
ПТВ, сек	14,1 [13,75; 14,63]	13,8 [13,2; 14]	13,7 [12,9; 14,6]	0,246
МНО	1,07 [1,02; 1,1]	1,03 [1; 1,04]	1,01 [0,96; 1,09]	0,179
Фибриноген общ. г/л	3,4 [3,4; 3,78]	3,6 [3,4; 3,7]	3,5 [3,4; 3,7]	0,77
РФМК, Мг/мл	3,5 [3; 3,5]	3,5 [3; 4]	4 [3; 4]	0,635
Примечание – p1 – статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни).				

Суспензионная стабильность ФЭК (t1) увеличивалась от 1-й к 3-й группе. Показатель t1 в 1 группе был в пределах референсных значений, и составил 1,05 мин [0,45; 1,45]. Во 2 и 3 группах параметры t1 выходили за рамки референсных значений и составили 2 мин [1,65; 2,4] и 2 мин [1,6; 2,7] соответственно (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение параметров НПТЭГ у пациентов исследования III

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
T1, мин	1,05 [0,45; 1,45]	2 [1,65; 2,4] p1=0,003	2 [1,6; 2,7] p1=0,006	0,005
ИКК, о.е.	27,57 [15,72; 47,5]	28 [19,34; 32,49]	21,88 [21; 28,52]	0,807
КТА, о.е.	23,56 [21,4; 26,68]	28,57 [23,26; 35,71]	24,39 [21,74; 27,03]	0,346

Продолжение таблицы 22

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
ТЗ, мин	8,4 [7,58; 9,23]	9 [6,9; 10,3]	11 [10,3; 11,9] p1=0,003 p2=0,025	0,011
ИКД, о.е.	38,85 [38,17; 40,9]	37,53 [34,26; 50,4]	38,06 [32,57; 43,55]	0,469
ИПС, о.е.	19,1 [16,38; 19,83]	19,7 [15,4; 21,8]	17,2 [15,2; 19,9]	0,419
Т5, мин	38,35 [32,08; 44,93]	33 [30,3; 38]	35,7 [31,5; 44,5]	0,350
МА, о.е.	564,5 [547;626,75]	614 [577; 650]	652 [591; 673] p1=0,042	0,108
ИТС, о.е.	14,69 [14,12; 17,51]	19,24 [14,55; 21,85] p1=0,05	18,26 [14,44; 22,2]	0,116
ИРЛС, %	0,9 [-0,16; 1,66]	0,67 [0,36; 1,75]	0,65 [0,34; 1,99]	0,905
КСПА	2,21 [2,02; 2,67]	2,22 [2; 2,32]	2,21 [2,11; 2,29]	0,890
Примечание – p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); p2– статистически значимые различия 2 группой (критерий Манна-Уитни); жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Краскела-Уоллеса).				

Данные особенности свидетельствуют о гипокоагуляционной направленности ГП на начальных этапах фибриногенеза – в фазах инициации/амплификации.

Тромбиновая активность была сопоставима во всех трех группах, укладываясь в нормокоагуляционные значения. При оценке хронометрических параметров НПТЭГ, обращают внимание статистически значимые различия во времени достижения точки желирования крови в группах 2 и 3, описываемого

параметром t_3 . Значения t_3 составили 8,4 мин [7,58; 9,23] в 1 группе, 9 мин [6,9; 10,3] во 2 группе и 11 мин [10,3; 11,9] в 3 группе.

Показатели времени желирования крови 1 группы укладывались в референсные значения нормокоагуляции, при этом в 2 группе имелся гипокоагуляционный тренд ГП, также укладывающийся в рамки нормокоагуляции. В 3 группе показатель t_3 выходил за рамки референса и демонстрировал гипокоагуляционный сдвиг ГП. При этом показатель МА, описывающий структурную характеристику сгустка ГП, имел противоположную динамику. Значения МА составили 564,5 о.е. [547; 626,75] в 1 группе, 614 о.е. [577; 650] во 2 группе и 652 о.е. [591; 673] в 3 группе. Данные изменения подтверждались повышенной интенсивностью фибриногенеза на этапе формирования поперечно-сшитого фибрина, что демонстрировал показатель ИТС, составивший 14,69 о.е. [14,12; 17,51] в 1 группе, 19,24 о.е. [14,55; 21,85] во 2 группе, 18,26 о.е. [14,44; 22,2] в 3 группе, показатели 2 группы статистически значимо отличались от 1.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что монотерапия обеспечила нормокоагуляционный фенотип ГП. При комбинированной терапии имеет место диссоциация характеристик ГП, заключающаяся в хронометрической гипокоагуляции и структурной гиперкоагуляции. Можно заключить, что в данном случае именно нюансы медикаментозной терапии сыграли важную роль в изменении предполагаемых характеристик ГП.

Нормокоагуляционный фенотип, достигнутый одним препаратом, в том числе БАБ у 50% пациентов, позволяет предположить, что риск перехода ГП в прокоагулянтное состояние остается высоким, при выходе за рамки ЦАД.

Выявленные характеристики ГП у пациентов 2-й и 3-й группы, соответствуют реакции системы гемостаза на АГ ЛС и курсовой прием 61,54% пациентов 2 группы БАБ и 69,2% пациентов 3 группы тройной терапии – БКК. Вероятно, за счёт антиадгезивных и антиагрегантных свойств, присущих БАБ и БКК, у пациентов возрастает суспензионная стабильность крови, инициируя

гипокоагуляционный сдвиг на начальных фазах коагуляции, что в дальнейшем отразилось на времени достижения точки желирования крови. Однако, несмотря на прием БАБ в 1 группе этого эффекта недостаточно, о чём свидетельствуют наименьшие показатели t_1 в выборке (таблица 22). Следовательно, возможно предположить, что снижение активности на этап инициации/амплификации может зависеть от лекарственного синергизма антигипертензивных ЛС.

Контракционно-ретракционная способность тромбоцитов имела тенденцию к росту, прогредиентно лекарственной нагрузке от 1-й к 3-й группе, несмотря на терапию БАБ и БКК в 3 группе, как препаратов, непосредственно влияющих на гемостаз.

При оценке системы гемостаза очевиден вклад сосудистого компонента, принимающего непосредственное участие в формировании ГП крови. С целью оценки функциональной способности эндотелия была проведена проба Celermajer D.S. Наибольшие значения исходного размера артерии наблюдались в 3 группе и статистически значимо отличались от 1-й и 2-й группы (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнение результатов пробы Celermajer D.S. у пациентов исследования III согласно критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
Исходный размер артерии, мм.	0,4 [0,35; 0,41]	0,39[0,37; 0,42]	0,45 [0,4; 0,5] p1=0,05 p2=0,035	0,063
Индекс вазодилатации 30, %	10 [7,32; 15,22]	5,56 [2,08; 9,35]	4,88 [2; 7,9] p1=0,025	0,087
Индекс вазодилатации 60, %	13,04 [9,76; 18,18]	9,52 [6,52; 14,26]	6,12 [4,52; 8,93] p1=0,046	0,086

Продолжение таблицы 23

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
Индекс вазодилатации 90, %	13,04 [12,2; 18,18]	7,14 [4,61; 12,26] p1=0,048	7,69 [6; 8,4] p1=0,031	0,067
ЭЗВД, %	15,22 [12,2; 18,18]	9,52 [6,52; 16]	7,84 [6,63; 9,23] p1=0,021	0,119
Примечание – p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); p2– статистически значимые различия 2 группой (критерий Манна-Уитни).				

Увеличение артерии отражает адаптацию стенки сосуда к механическим и гемодинамическим стимулам, приводящую к артериальному ремоделированию. Изменения, наблюдаемые при артериосклеротическом артериальном ремоделировании, в основном наблюдаются в крупных центральных эластичных артериях. Они характеризуются увеличенным диаметром сосуда и утолщенными интимальными, и медиальными слоями сосудистой стенки (внешнее гипертрофическое ремоделирование) [190]. Артериальное ремоделирование ускоряется в условиях, которые неблагоприятно влияют на функцию и структуру артерий, таких как АГ, атеросклероз, СД, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания [241].

В 1 группе наблюдались нормальные показатели ЭЗВД%, составившие 15,22% [12,2; 18,18], при этом в группах 2 и 3 медианные значения находились в рамках регистрации эндотелиальной дисфункции с максимальными проявлениями в 3 группе пациентов. Показатели ЭЗВД % составили 9,52% [6,52; 16] в группе 2 и 7,84% [6,63; 9,23] в группе 3.

Следует подчеркнуть, что в 1 группе частота регистрации эндотелиальной дисфункции составляла 20%, во 2 группе 58,82%, в 3 группе 84,61%. Данная тенденция может найти объяснение в выраженной резистентности АГ к ЛС и достижением ЦАД лишь при воздействии трех ЛС.

При оценке ФХ наименьшие значения наблюдались в 1 группе (таблица 24)
Таблица 24 – Сравнение показателей ФХ и TFPI пациентов исследования III по критерию Краскела–Уоллеса

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P=
ФХ, нг/мл	7,27 [6,74; 7,74]	8,86 [8,04; 9,5] p1=0,0005	8,75 [8,74; 8,76] p1=0,009	0,001
TFPI, нг/мл	42,6 [41,21; 42,88]	47,29 [44,48; 49,45] p1=0,04	49,01 [45,67; 52,35] p1=0,007	0,02
Примечание – p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни); жирный шрифт – наличие статистически значимых различий между группами (критерий Краскела-Уоллеса).				

В группах 2 и 3 показатели ФХ были выше и статистически значимо отличались от 1 группы. ФХ в 2 группе составил 8,86 нг/мл [8,04; 9,5], в 3 группе составил 8,75 нг/мл [8,74; 8,76]. ФХа – конечный продукт как внешнего, так и внутреннего путей, запускает общий путь коагуляции, превращая протромбин в тромбин, который, в свою очередь, инициирует образование фибрина из фибриногена. Тромбин также активирует FXIII с образованием FXIIIa, который катализирует образование сшитого полимера фибрина. Повышенные концентрации ФХ в плазме крови в 2-й и 3-й группе могут объяснить увеличение структурных характеристик сгустка.

Показатель TFPI проградиентно лекарственной нагрузке имел тенденцию к увеличению. TFPI в 1 группе составил 42,6 нг/мл [41,21; 42,88], во 2 группе 47,29 нг/мл [44,48; 49,45], в 3 группе 49,01 нг/мл [45,67; 52,35]. Эндотелиальные клетки являются основным источником плазменного TFPI. Учитывая рост концентраций ФХ, TFPI, сопутствующую фармакологическую терапию, а также эндотелиальные характеристики, можно сделать вывод о гиперкомпенсаторной реакции системы гемостаза в условиях эндотелиальной дисфункции и повышенной ксенобиотической нагрузки.

Учитывая тот факт, что в пробе Celermajor DS анализируется преимущественно вазодилатирующая функция эндотелия, опосредованная NO, и регистрации хронометрической гипокоагуляции, а также увеличение

концентраций TFPI у пациентов в группах 2 и 3, необходимо выделить сохранный противосвертывающий потенциал эндотелия, непосредственно участвующий в формировании ГП, при неспособности сосудистой стенки продуцировать NO в должной мере. Несмотря на наличие БКК и увеличении времени формирования сгустка на этапе инициации/амплификации и протеолитическом этапе фибриногенеза, значения МА, описывающие структуру сгустка, был несопоставимо выше в 3 группе, вследствие хронического дефицита NO. Данные гиперкоагуляционные изменения видятся в недостаточности нативного антиагрегационного и антиадгезивного эффекта, вследствие абсолютного/относительного дефицита NO, вызванного артериальным ремоделированием и эндотелиальной дисфункцией, а также недостаточными плейотропными гипокоагуляционными эффектами ЛС.

Принципиальные отличия в определяемых показателях НПТЭГ, ЭЗВД, ФХ, TFPI, продемонстрировали разнонаправленную динамику свертывающего и противосвертывающего баланса ГП у пациентов трех групп. Данные особенности могут рассматриваться как основание для назначения или исключения антиагрегантной/антикоагулянтной терапии в связи с повышенным риском кровотечений, а также трактует необходимость индивидуального подхода к коррекции гемостазиологических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на прогресс, достигнутый в нашем понимании констелляции симптомов именуемых МС, остается много вопросов относительно этиологии и наиболее эффективных подходов к профилактике и лечению. Конечно, невозможно охватить все темы, касающиеся такого сложного явления как МС, поэтому в данном исследовании мы сосредоточились на нарушениях гемостаза, определяющих риск наступления ТГО. Безусловно, в патофизиологических аспектах МС есть элементы, которые в настоящее время невозможно устранить, но многие из них поддаются фармакологической коррекции.

В исследовании I были продемонстрированы интегральные прокоагулянтные сдвиги ГП при МС, а также возможности их фармакологической коррекции с использованием статинов, антиагрегантов и их комбинаций.

При терапии статинами, у пациентов наблюдались гипокоагуляционные сдвиги ГП. Эти особенности были выражены преимущественно на протеолитическом этапе фибриногенеза, что подтверждалось статистически значимыми различиями в параметрах НПТЭГ (рисунок 8).

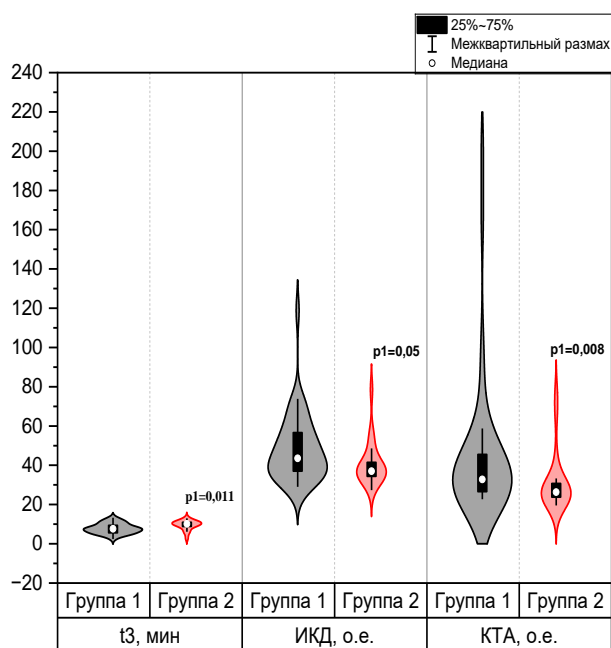


Рисунок 8 – Сравнение показателей НПТЭГ пациентов 1 и 2 группы исследования I, характеризующих протеолитический этап фибриногенеза. (На рисунке p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна-Уитни))

При терапии АСК гипокоагуляционные эффекты были выражены на протеолитическом и полимеризационном этапах фибриногенеза (рисунок 9), а при комбинации статинов и АСК статистически значимые различия наблюдались только для параметра КТА (рисунок 10).

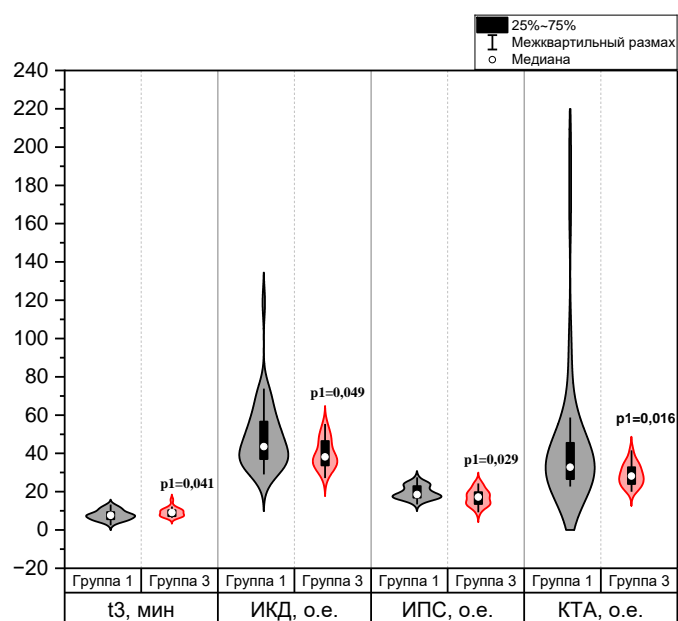


Рисунок 9 – Сравнение показателей НПТЭГ пациентов 1 и 3 группы исследования I, характеризующих протеолитический и полимеризационные этапы фибриногенеза. (На рисунке p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна- Уитни))

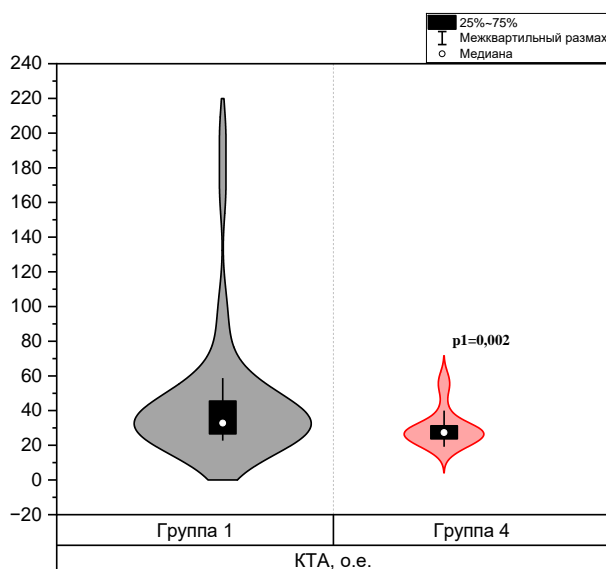


Рисунок 10 – Сравнение тромбиновой активности пациентов 1 и 4 группы исследования I. (На рисунке p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна- Уитни))

При количественной оценке ФХ (рисунок 11) наименьшие значения наблюдались в 4 группе, что свидетельствует об увеличении эффективности комбинации статинов и АСК в отношении снижения рисков ТГО.

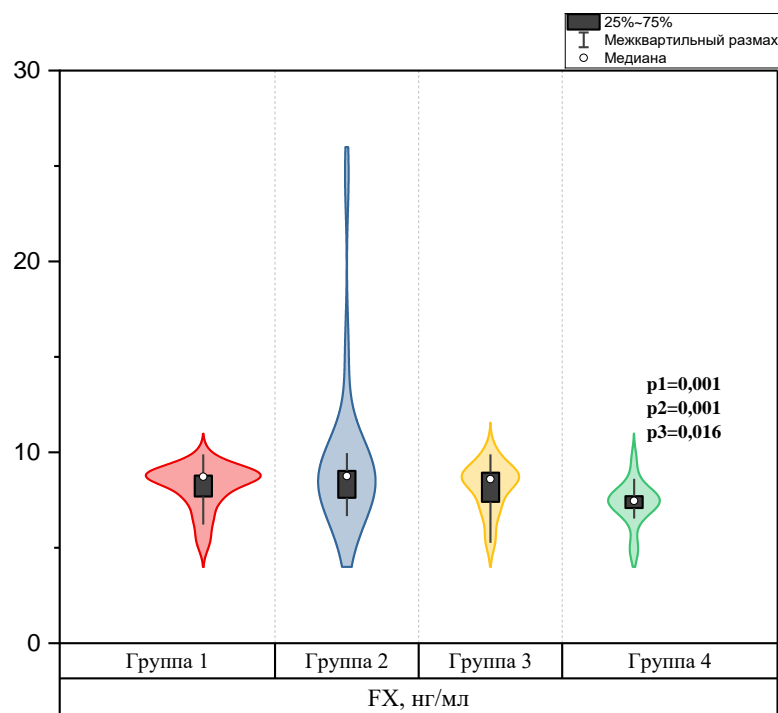


Рисунок 11 – Сравнение показателей ФХ пациентов исследования I (На рисунке p1–статистически значимые различия в сравнении с 1 группой (критерий Манна- Уитни), p2– статистически значимые различия 2 группой (критерий Манна- Уитни), p3– статистически значимые различия в сравнении с 3 группой (критерий Манна- Уитни))

В исследовании II были продемонстрированы гемостазиологические эффекты лекарственного достижения ЦАД. По данным НПТЭГ выявлена регрессия прокоагулянтного фенотипа, обусловленная снижением тромбинообразования, интенсивности протеолитического и полимеризационного этапов фибриногенеза. Статистически значимые различия были получены для параметров КТА, t3, ИКД, ИПС (рисунок 12).

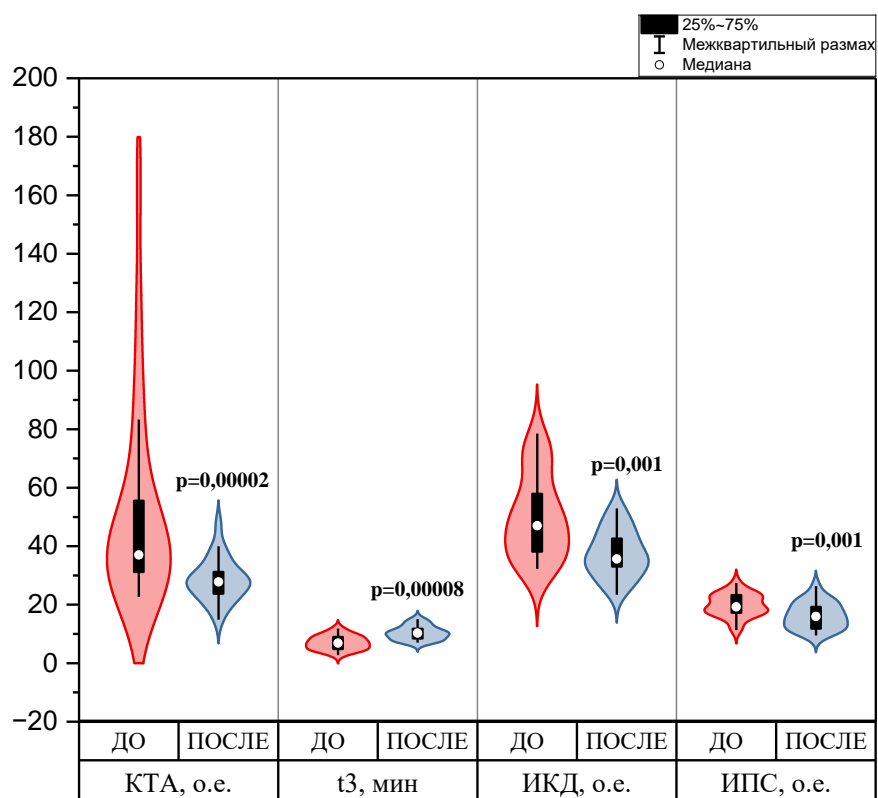


Рисунок 12 – Сравнение показателей НПТЭГ до и после достижения ЦАД у пациентов исследования II. (На рисунке p–статистически значимые различия (критерий Уилкоксона))

В исследовании III были описаны гемостазиологические эффекты антигипертензивной терапии у пациентов с достигнутым ЦАД, а также изучен вклад эндотелиальной дисфункции в формирование фенотипического модуса ГП в условиях различающейся фармакотерапии. Принципиальные отличия в определяемых показателях НПТЭГ, ЭЗВД, ФХ, ТФРІ, продемонстрировали разнонаправленную динамику свертывающего и противосвертывающего баланса ГП у пациентов трех групп (рисунок 13).

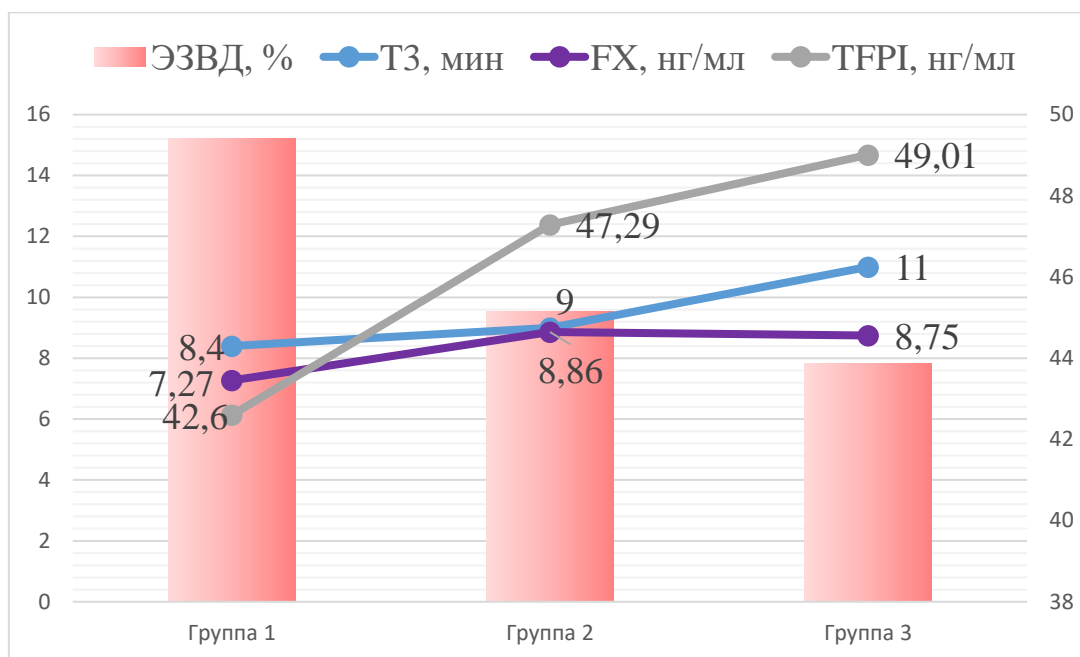


Рисунок 13 – Гемостазиологические показатели пациентов, включенных в исследование III.

Таким образом, каждый из фармакологических подходов продемонстрировал свою эффективность в отношении изменения характеристик ГП и регрессии прокоагулянтного состояния, опосредованного МС. Полученные данные исследования III еще раз подчеркивают необходимость персонализированного подхода к фармакотерапии компонентов МС.

Перспективным направлением дальнейшей разработки темы видятся в исследовании вклада фармакологической коррекции ожирения и гипергликемии, как компонентов МС в условиях различающейся фармакотерапии, а также в разработке превентивных стратегий ТГО с использованием антитромботических и вазопротекторных ЛС.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод низкочастотной пьезотромбоэластографии может быть рекомендован в клинической практике для мониторинга системы гемостаза и фармакологической терапии у пациентов с МС.
2. Терапевтические вмешательства, направленные на коррекцию МС, продемонстрированные в данной работе, могут быть использованы в качестве профилактики гиперкоагуляционных нарушений.
3. Антиагрегантную терапию следует рассмотреть, как терапию второй линии, при неэффективности немедикаментозной терапии и фармакологической коррекции компонентов МС в регуляции прокоагулянтных нарушений.
4. Выявленные варианты фенотипического модуля ГП, у пациентов с МС и достигнутыми значениями ЦАД в условиях моно- и комбинированной антигипертензивной терапии трактуют необходимость персонализированного назначения ЛС, с учётом фенотипического модуля ГП, ввиду повышенного риска геморрагических осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Гемостатический потенциал нативной крови пациентов с метаболическим синдромом по данным низкочастотной пьезотромбоэластографии характеризуется повышенной тромбиновой активностью, ускорением времени желирования и усилением интенсивности протеолитического этапа фибриногенеза
2. Статины, у пациентов с метаболическим синдромом, независимо от дозы и гиполипидемического эффекта, обладают гипокоагуляционным действием, выраженным преимущественно на протеолитическом этапе фибриногенеза.
3. Антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой у пациентов с метаболическим синдромом, по данным низкочастотной пьезотромбоэластографии, приводит к увеличению времени желирования крови, а также снижению интенсивности протеолитического и полимеризационного этапов фибриногенеза.
4. Фармакологическое достижение целевого артериального давления при метаболическом синдроме, независимо от класса и комбинации лекарственных средств, увеличивает время желирования крови, снижает интенсивность протеолитического и полимеризационного этапа фибриногенеза.
5. Интенсификация хронометрической гипокоагуляции на этапах инициации/амплификации, протеолиза и повышение концентрации TFR1 у пациентов с метаболическим синдромом и достигнутыми значениями целевого артериального давления зависят от специфической лекарственной нагрузки.
6. Сохранение эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом и фармакологически достигнутыми значениями целевого артериального давления, приводит к структурному

гиперкоагуляционному сдвигу на этапе ретракции сгустка и повышению концентраций фактора X.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AMPK – AMP activated protein kinase – АМФ-активируемая протеинкиназа

HbA_{1c} – Glycated hemoglobin – Гликированный гемоглобин

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – Модель гомеостаза для оценки инсулинорезистентности

MPV – Mean Platelet Volume – Средний объём тромбоцитов

NHLBI – The National Heart, Lung, and Blood Institute – Национальный институт сердца, легких и крови

NO – Оксид азота

PAI-1 – Plasminogen Activator Inhibitor-1 – Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

PCSK9i – Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 – Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9

PCT – Platelet Crit – Тромбокрит

PDW – Platelet Distribution Width – Распределение форм тромбоцитов относительно объёма крови

PGI₂ – Prostacyclin – Простациклин

P-LCR – Platelet-Large Cell Ratio – Отношение объёма крупных тромбоцитов ко всему объёму тромбоцитов

PPAR – Peroxisome proliferator-activated receptors – Пероксисомный пролифератор-активированного рецептора

TAFI – Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor – Тромбин-активируемый фибринолизный ингибитор

TF – Tissue factor – Тканевой фактор

TFPI – Tissue factor pathway inhibitor – Ингибитор пути тканевого фактора

TNF- α – Tumor Necrosis Factor Alpha – Фактор некроза опухоли-альфа

tPA – Tissue Plasminogen Activator – Тканевой активатор плазминогена

TXA₂ – Thromboxane A₂ – Тромбоксан A₂

uPA – Urokinase-type Plasminogen Activator – Урокиназный активатор плазминогена

USPSTF – United States Preventive Services Task Force – Рабочая группы по профилактике заболеваний в США

АГ – Артериальная гипертензия

АД – Артериальное давление

АЛТ – Аланинаминотрансфераза

АО – Абдоминальное ожирение

АПФ – Ангиотензин превращающий фермент

АСК – Ацетилсалициловая кислота

АСТ – Аспартатаминотрасфераза

АТ – Ангиотензин

АЧТВ – Активированное частичное тромбoplastиновое время

БАБ – Бета-адреноблокаторы

БКК – Блокаторы кальциевых каналов

БРА – Блокаторы рецепторов ангиотензина

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГП – Гемостатический потенциал

ГПП-1 – Глюкагоноподобный пептид-1

ДАД – Диастолическое артериальное давление

ДГП – Дигидропиридины

ДПП-4 – Дипептидилпептидаза-4

ИА – Индекс атерогенности

иАПФ – Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

ИКД – Интенсивность коагуляционного драйва

ИМТ – Индекс массы тела

ИПС – Интенсивность полимеризации сгустка

ИРЛС – Интенсивность ретракции и лизиса

ИТС – Интенсивность тотального свертывания

КСПА – Коэффициент суммарной противосвертывающей активности
КТА – Константа тромбиновой активности
КФК – Креатинфосфокиназа
ЛС – Лекарственное средство
МА – Максимальная амплитуда
МКБ – Международная классификация болезней
МНО – Международное нормализованное отношение
МС – Метаболический синдром
НАЖБП – Неалкогольная жировая болезнь печени
НГЛТ2 – Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
не-ДГП – не-Дигидропиридины
НПТЭГ – Низкочастотная пьезотромбоэластография
о.е. – Относительные единицы
ОТ – Окружность талии
ПТВ – Протромбиновое время
РАСК – Система регуляции агрегатного состояния крови
РФМК – Растворимые фибрин-мономерные комплексы.
САД – Систолическое артериальное давление
СД – Сахарный диабет
ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания
ССО – Сердечно-сосудистые осложнения
ССР – Сердечно-сосудистый риск
ССС – Сердечно-сосудистые события
ТВ – Тромбиновое время
ТГ – Триглицериды
ТГО – Тромбо-геморрагические осложнения
Ф – Фактор
ФВ – Фактор фон Виллебранда
фл – Фемтолитр

ХС-ЛПВП – Холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПОНП – Холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ЦАД – Целевое артериальное давление

ЦОГ – Циклооксигеназа

ЭД – Эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – Эндотелий зависимая вазодилатация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверин, Е.Е. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Мнение экспертов / Е.Е. Аверин, А.Э. Никитин, А.О. Поздняк [и др] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №2. – С. 155–164.
2. Барбараш, О.Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, А.В. Панов [и др] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №9. – С. 6110.
3. Беленков, Ю. Н. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю. Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова [и др] // РФК. – 2018. – Т. 14. – №5. – С. 757–763.
4. Бойцов, С.А. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Бойцов, О. М. Драпкина // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – №1. – С.4-6.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых/ И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др]// Сахарный диабет. – 2020. Т. 23. – №2S. – С. 4-102.
6. Дедов, И.И. Ожирение. Клинические рекомендации / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко [и др] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – №4. – С. 311–325.
7. Демидова, Т.Ю. Роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом 2 типа / Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина // РМЖ. – 2021. – №2. – С. 31–36.
8. Духин, О.А. Роль тромбина в патогенезе атеросклероза и его осложнений / О.А. Духин, А.И. Калининская, А.В. Шпектор, Е.Ю. Васильева // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – №3. – С. 73–81.
9. Ежов, М. В. Дислипидемия 2022: как снизить риск и достичь цели?/ М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Н. М. Ахмеджанов [и др] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – Т. 48. – №3. – С. 59–68.

- 10.Ежов, М.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М.В. Ежов, В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28. – №5. – С. 5471.
- 11.Зиганшина, М.М. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний / М.М. Зиганшина, А.Р. Зиганшин, Е.О. Халтурина, И.И. Баранов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т.21 – №9. – С. 3316.
- 12.Зырянов, С.К. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27 – №11. – С. 5271.
- 13.Иващенко, К.В. Метаболические эффекты альдостерона / К.В. Иващенко, Н.В. Мазурина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2023. –Т. 20. – №4. – С. 291–300.
- 14.Каюков, И.Г. Креатинин в современной оценке функционального состояния почек (Обзор литературы и собственные данные) / И.Г. Каюков, О.В. Галкина, Е.И. Тимшина [и др.] // Нефрология. – 2020. –Т. 24. – №4. – С. 21–36.
- 15.Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – 3. – С. 3786.
- 16.Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №9. – С. 6117.
- 17.Конради, А.О. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов / А.О. Конради, А.С. Алиева // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27. – №3. – С. 376–383.

18. Кузина, И.А. Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом / И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5 – №9. – С. 598–604.
19. Кыртиков, С.И. Современный взгляд на лечение и профилактику гестационного сахарного диабета/ С.И.Кыртиков, И.В. Бекбаева, А.Н. Ахматова [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2023. –Т. 11. – Спецвыпуск. – С. 115–121.
20. Кытикова, О.Ю. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома / О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №3. — С. 302–312.
21. Лохмачева, А.В. Оценка мирового и национального рынка гиполипидемических средств: ретроспектива и инновации / А.В. Лохмачева, С.Г. Фоминых, Л.В. Трубина, И.Э. Сихвардт // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. – Т. 43. – №4. – С. 23–43.
22. Мельничникова, О.С. Тест генерации тромбина как интегральный анализ системы гемостаза: технические возможности и применение в клиничко–лабораторной практике / О.С. Мельничникова, Ю.И. Жиленкова, Е.А. Золотова [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2. – №3. – С. 119–128.
23. Мкртумян, А.М. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий–глюкозного котранспортера 2 типа / А.М. Мкртумян, Т.Н. Маркова, Н.К. Мищенко // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №3. – С. 291–299.
24. Мохорт, Т. В. Препараты инсулина – 100 лет открытий и успеха/ Т. В. Мохорт, // Медицинские новости. – 2021. – Т6. – №321. – С. 5–12.
25. Насрулаева, Х. Н. Роль препаратов сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета II типа / Х. Н. Насрулаева, З. Ш. Магомедова, Р. Т. Алхазова [и др.] // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – №3. – С. 71–75.

26. Романцова, Т.И. Лираглутид и сибутрамин: сходства и различия при фармакотерапии ожирения / Т.И. Романцова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – №4. – С. 117–131.
27. Рукавицын, О.А. Система гемостаза. Теоретические основы и клиническая практика. Национальное руководство / О.А. Рукавицын, С.В. Игнатъев. – 1 изд. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2024. – 944 с.
28. Стаценко, М.Е. Метаболические эффекты комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени / М.Е. Стаценко, А.М. Стрельцова // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27. – №4. – С. 472–481.
29. Сумароков, А. Б. Непереносимость статинов / А. Б. Сумароков // Атеросклероз и Дислипидемии. – 2022. – Т.1. – № 46. – С. 24–30.
30. Сумеркина, В.А. Роль нарушений гемостаза и гуморального иммунитета в развитии метаболического синдрома у лиц молодого возраста. / В.А. Сумеркина, Е.С. Головнева, Л.Ф. Телешева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2023. – Т. 67. – №4. – С. 36–46.
31. Суплотова, Л.А. Ожирение у пожилых людей: особенности ведения в амбулаторной практике / Л.А. Суплотова, О.О. Алиева, Т.С. Душина, О.Б. Макарова // Ожирение и метаболизм. – 2023 – Т.20. – №2. – С.140–148.
32. Тютрин, И. И. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств / И. И. Тютрин, В. В. Удут. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. – 170 с.
33. Чаулин, А.М. Основные побочные эффекты статинов в клинической практике / Чаулин А.М. // Клиническая практика. – 2022. – Т.13. – №2. – С. 98–107.
34. Черникова, Н.А. Терапия сахарного диабета 2 типа в современных реалиях: на что должен обратить внимание врач на амбулаторном приеме / Н.А. Черникова, О.А. Кнышенко // Доктор.Ру. – 2021. – Т.20. – №2. – С. 40–44.

35. Чулков, В.С. Роль бета–блокаторов в лечении сердечно–сосудистых заболеваний / В.С. Чулков, М.З. Гасанов, О.В. Азовцева [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т.18. – №16. – С. 28–36.
36. Шпилевская, Ю. Р. Метаболический синдром: современные аспекты диагностики и лечения / Ю. Р. Шпилевская, М. В. Штонда // Медицинские новости. – 2021. – №5. – С. 4–8
37. Шулаев, А. В. К вопросу о выявлении клиничко–социальных предикторов метаболического синдрома у детей (обзор литературы) / А. В. Шулаев, А. А. Шикалева // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2021. – Т1. – №69. – С. 14–22.
38. Эркиновна, Т. Д. Методы Коррекции Дислипидемии У Больных С Метаболическим Синдромом / Т. Д. Эркиновна // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т3. – №6. – С. 745–750.
39. Abrilla, A.A. Metformin extended–release versus metformin immediate–release for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials / A.A. Abrilla, AN.NI. Pajes, C.A. Jimeno // Diabetes Res Clin Pract. –2021. – Vol.178 – Pii. 108824.
40. Ahmad, H. Angiotensin–Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension / H. Ahmad, H. Khan, S. Haque et al. // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2023. –Vol. 2023. – Pii. 7890188
41. Ajjan, R.A. Effects of aspirin on clot structure and fibrinolysis using a novel in vitro cellular system / R.A. Ajjan, K.F. Standeven, M. Khanbhai et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2009. –Vol.29. – №5. – P. 712–717.
42. Al Dieri, R. Thrombin generation: what have we learned? / R. Al Dieri, B. de Laat, H.C. Hemker // Blood Rev. – 2012. –Vol.26 – №5. – P. 197–203.
43. Al–Kuraishy, H.M. Statins role in vitiligo: A mini–review / H.M. Al–Kuraishy, N.R. Hussian, M.S. Al–Naimi, A.I. Al–Gareeb // Turk. J. Dermatol. – 2020. –Vol. 14. – №1. – P. 1–7.

44. Alruwaili, H. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity / H. Alruwaili, B. Dehestani, C.W. le Roux. // *Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 13. – P. 53–60.
45. Alshaya, O.A. Calcium Channel Blocker Toxicity: A Practical Approach / O.A. Alshaya, A. Alhamed, S. Althewaibi et al. // *J Multidiscip Healthc.* – 2022. – Vol. 15. – P. 1851–1862.
46. Alssema, M. Effects of alpha–glucosidase–inhibiting drugs on acute postprandial glucose and insulin responses: a systematic review and meta–analysis / M. Alssema, C. Ruijgrok, E.E. Blaak et al. // *Nutr Diabetes.* – 2021. – Vol. 11. – №1. – P. 11.
47. Alsubaie, N., Statins Use in Alzheimer Disease: Bane or Boon from Frantic Search and Narrative Review / N. Alsubaie, H.M. Al–kuraishy, A.I. Al–Gareeb et al. // *Brain Sciences.* – 2022. – Vol.12. – №10. – P. 1290.
48. Altalhi, R. PAI–1 in Diabetes PAI–1 in Diabetes: Pathophysiology and Role as a Therapeutic Target / R. Altalhi, N. Pechlivani, R.A. Ajjan // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – №6. – P. 3170.
49. Alyu, F. Interrelated In Vitro Mechanisms of Sibutramine–Induced Cardiotoxicity / F. Alyu, Y. Olgar, S. Degirmenci et al. // *Cardiovasc Toxicol.* – 2021. – Vol.21. – №4. – P. 322–335.
50. Amini–Nekoo, A. Analysis of the tissue factor pathway inhibitor gene and antigen levels in relation to venous thrombosis. / A. Amini–Nekoo, T.S. Futers, M. Moia et al. // *Br J Haematol.* – 2001–Vol. 113. – №2. –P.537–543.
51. Arnett, D.K. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D.K. Arnett, R.S. Blumenthal, M.A. Albert et al. // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140. – №11. – P. e596–e646.
52. Arvanitis, M. Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses of the Association Between Diastolic Blood Pressure and Cardiovascular Events: The J–Curve Revisited / M. Arvanitis, G. Qi, D.L. Bhatt et al. // *Circulation.* – 2021. – Vol. 143. – №9. – P. 895–906.

53. Bächli, E. History of tissue factor / E. Bächli // *Br. J. Haematol.* – 2000. – Vol. 110 – №2. – P. 248–255.
54. Banday, M.Z. Pathophysiology of diabetes: An overview / M.Z. Banday, Sameer A.S. S. Nissar // *Avicenna J Med.* – 2020. – Vol. 10. – №4. – P. 174–188.
55. Banfi, C. Statins prevent tissue factor induction by protease-activated receptors 1 and 2 in human umbilical vein endothelial cells in vitro / C. Banfi, M. Brioschi, S. Lento et al. // *J Thromb Haemost.* – 2011. – Vol.9. – №8. – P. 1608–1619.
56. Bangalore, S. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus / S. Bangalore, S. Parkar, E. Grossman, F.H. Messerli // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol.100. – №8. – P. 1254–1262.
57. Bangalore, S. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence / S. Bangalore, F. H. Messerli, J.B. Kostis, C.J. Pepine // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – №7. – P. 563–572.
58. Barrachina, M.N. Phosphoproteomic Analysis of Platelets in Severe Obesity Uncovers Platelet Reactivity and Signaling Pathways Alterations / M.N. Barrachina, L. Hermida-Nogueira, L.A. Moran et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2021. – Vol. 41. – №1. – P. 478–490.
59. Berger, J.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients / J.S. Berger, C.O. Jordan, D. Lloyd-Jones, R.S. Blumenthal // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol.55. – №12. – P. 1169–1177.
60. Bladbjerg, E.M. Effects of Obesity Surgery on Blood Coagulation and Fibrinolysis: A Literature Review. / E.M. Bladbjerg, C.R. Stolberg, C.B. Juhl // *Thromb Haemost.* – 2020 – Vol. 120. – №4 – P. 579–591.
61. Blann, A.D. Evidence of platelet activation in hypertension / A.D. Blann, G.Y. Lip, I.F. Islim, D.G. Beevers // *J Hum Hypertens.* – 1997. – Vol. 11. – №9. – P. 607–609.
62. Boden, G. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on the tissue factor pathway of blood coagulation / G. Boden, A.K. Rao // *Curr Diab Rep.* – 2007. – Vol. 7. – №3. – P. 223–227.

63. Bordbar, M. Differential effect of statin use on coagulation markers: an active comparative analysis in the NEO study / M. Bordbar, R. de Mutsert, M. Cevval et al. // *Thromb J.* – 2021. – Vol. 19. – №1. – P. 45.
64. Broze, G.J. Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the revised theory of coagulation. / G.J. Broze // *Annu Rev Med.* – 1995– Vol. 46. – P. 103–112.
65. Bruno, A. Cyclooxygenases and platelet functions / A. Bruno, S. Tacconelli, A. Contursi // *Adv Pharmacol.* – 2023. – Vol. 97. – P. 133–165.
66. Bryk–Wiązania, A.H. Hypofibrinolysis in type 2 diabetes and its clinical implications: from mechanisms to pharmacological modulation / A.H. Bryk–Wiązania, A. Undas // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – №1. – P. 191.
67. Buckingham, R. *Martindale: The Complete Drug Reference.* / R. Buckingham. – London: Pharmaceutical Press, 2020. – 4852 p.
68. Buse, J.B. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26–week randomised, parallel–group, multinational, open–label trial (LEAD–6) / J.B. Buse, J. Rosenstock, G. Sesti et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol.374. – №9683. – P. 39–47.
69. Cadavid, A.P. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications / A.P. Cadavid // *Front Immunol.* – 2017. – Vol.8. – P. 261.
70. Camilleri, E. Influence of rosuvastatin on apolipoproteins and coagulation factor levels: Results from the STAtin Reduce Thrombophilia trial / E. Camilleri, N. van Rein, B.J.M. van Vlijmen // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2023. – Vol. 7. – №2. – Pii. 100063.
71. Castro–Leyva, V. Metabolic Changes Induced by Bariatric Surgery May be Mediated by PAI–1 and PCSK9 Crosstalk / V. Castro–Leyva, L. Manuel–Apolinar, N.E. Basurto–Acevedo et al. // *Arch Med Res.* – 2024. – Vol. 55. – №5. – Pii. 103032.
72. Chong, B. The global syndemic of metabolic diseases in the young adult population: A consortium of trends and projections from the Global Burden of Disease 2000–2019 / B. Chong, G. Kong, K. Shankar // *Metabolism.* – 2023. – Vol. 141. – Pii. 155402.
73. Choudhary, A. Pleotropic effects of statins: the dilemma of wider utilization of statin / A. Choudhary, U. Rawat, P. Kumar, P. Mittal // *Egypt Heart J.* – 2023. – Vol. 75. – №1. – P. 1.

74. Chow, C.K. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial / C.K. Chow, E.R. Atkins, G.S. Hillis et al. // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – №10305. – P. 1043–1052.
75. Colli, S. Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis / S. Colli, S. Eligini, M. Lalli et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 1997. – Vol. 17. – №2. – P. 265–272.
76. Conway, J. Hypotensive mechanisms of beta blockers. / J. Conway // *Eur Heart J*. – 1983– Vol.4. Suppl. D. – P.43-51.
77. Coronati, M. Added Fructose in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and in Metabolic Syndrome: A Narrative Review / M. Coronati, F. Baratta, D. Pastori // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – №6. – P. 1127.
78. Cutrell, S. ACE-Inhibitors in Hypertension: A Historical Perspective and Current Insights / S. Cutrell, I.S. Alhomoud, A. Mehta // *Curr Hypertens Rep*. – 2023. – Vol. 25. – №9. – P. 243–250.
79. Cyr, A.R. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. / A.R. Cyr, L.V. Huckaby, S.S. Shiva, B.S. Zuckerbraun // *Crit Care Clin*. – 2020. – Vol.36. – №2. P. 307–321.
80. Cyrus, T. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice / T. Cyrus, S. Sung, L. Zhao et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – №10. – P. 1282–1287.
81. Daghlas, I. Mechanisms of Hypercoagulability Driving Stroke Risk in Obesity: A Mendelian Randomization Study / I. Daghla, D. Gill // *Neurology*. – 2024. – Vol. 103. – №1. – Pii. e209431.
82. Dahm, A. Low levels of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) increase the risk of venous thrombosis. / A. Dahm, A. Van Hylckama Vlieg, B. Bendz // *Blood*. – 2003 –Vol. 101. – №11–P. 4387–4392.

83. Dai, W. Tale of two systems: the intertwining duality of fibrinolysis and lipoprotein metabolism / W. Dai, M. Castleberry, Z. Zheng / *J Thromb Haemost.* – 2023. – Vol. 21. №10. – P. 2679–2696.
84. Davidson, K.W. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / K.W. Davidson, M.J. Barry, C.M. Mangione et al. // *JAMA.* – 2022. – Vol. 327. – №16. – P. 1577–1584.
85. Derhaschnig, U. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. / U. Derhaschnig, C. Testori, E. Riedmueller et al. // *J Hum Hypertens.* – 2013 – Vol. 27 – P. 368–373.
86. Diaz, A. Tissue-type plasminogen activator induces TNF- α -mediated preconditioning of the blood-brain barrier / A. Diaz, Y. Woo, C. Martin-Jimenez // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2022. – Vol. 42. – №4. – P. 667–682.
87. Dirir, A.M. A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes / A.M. Dirir, M. Daou, A.F. Yousef, L.F. Yousef // *Phytochem Rev.* – 2022. – Vol. 21. – №4. – P. 1049–1079.
88. Dobrowolski, P. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons/ P. Dobrowolski, A. Prejbisz, A. Kuryłowicz et al. // *Arch Med Sci.* – 2022. – Vol. 18. – №5. – P. 1133–1156.
89. Doni, K. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Doni, S. Bühn, A. Weise // *Ther Adv Drug Saf.* – 2022. – Vol. №13. – P. 1-18.
90. Dou, X. Glutathione disulfide sensitizes hepatocytes to TNF α -mediated cytotoxicity via IKK- β S-glutathionylation: a potential mechanism underlying non-alcoholic fatty liver disease / X. Dou, S. Li, L. Hu // *Exp Mol Med.* – 2018. – Vol. 50. – №4. – P. 1–16.

91. Douglass, J.D. Astrocyte IKK β /NF- κ B signaling is required for diet-induced obesity and hypothalamic inflammation / J.D. Douglass, M.D. Dorfman, R. Fasnacht et al. // *Mol Metab.* – 2017. – Vol. 6. – №4. – P. 366–373.
92. Dzeka, T.N. Endothelial function and prostaglandins in human veins [abstract] / T.N. Dzeka, B. Derylo, J.M.O. Arnold // *Can J Cardiol.* – 2000. – Vol.16. – P. 193F.
93. Egan, B.M. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year / B.M. Egan, D. Bandyopadhyay, S.R. Shaftman et al. // *Hypertension.* – 2012. – Vol.59. – P. 1124–1131.
94. Elliott, W.J. Calcium channel blockers. / W.J. Elliott, C.V. Ram et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2011 – Vol. 13. – №9. – P.687-689.
95. Elliott, W.J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W.J. Elliott, P.M. Meyer // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – №9557. – P. 201–207.
96. Elwood, P. Aspirin and cancer: biological mechanisms and clinical outcomes / P. Elwood, M. Proffy, G. Morgan et al. // *Open Biol.* – 2022. – Vol.12. – №9. – Pii. 220124.
97. Eto, M. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: Role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways / M. Eto, T. Kozai, F. Cosentino, et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol.105. – P. 1756–1759.
98. Ettehad, D., Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C.A. Emdin, A. Kiran // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – №10022. – P. 957–967.
99. Fahed, G. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. / G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan et al. // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2022. – Vol.23. – №2. – P.786.
100. Favaloro, E.J. Understanding the extent of the diagnostic potential of coagulation factors / E.J. Favaloro, G. Lippi // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2020. – Vol.20.– №3. – P. 273–276.

101. Ferro, D. Simvastatin reduces monocyte–tissue–factor expression type IIa hypercholesterolaemia / D. Ferro, S. Basili, C. Alessandri // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – №9086. – P. 1222.
102. Figarska, S.M. Associations of Circulating Protein Levels With Lipid Fractions in the General Population / S.M. Figarska, S. Gustafsson, J. Sundström et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2018. – Vol. 38. – №10. – P. 2505–2518.
103. Florentin, M. Role of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the new era of antidiabetic treatment / M. Florentin, M.S. Kostapanos, A.K. Papazafiropoulou // *World J Diabetes*. – 2022. – Vol. 13. – №2. – P. 85–96.
104. Folsom, A.R. Prospective study of fibrinolytic factors and incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / A.R. Folsom, N. Aleksic, E. Park et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2001. – Vol. 21. – №4. – P. 611–617.
105. Fowkes, F.G. Cross–linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease, and risk of coronary heart disease / F.G. Fowkes, G.D. Lowe, E. Housley et al. // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – №8863. – P. 84–86
106. Fredrickson, D.S. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia / D. S. Fredrickson, R. S. Lees // *Circulation*. – 1965. – Vol. 31. – P. 321–327
107. Friedwald, W. T. Estimation of the concentration of low–density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparation ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // *Clin. Chem*. – 1972. – Vol. 18. – P. 499–509
108. Furberg, C.D. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid–lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) / C.D. Furberg, J.T. Wright, B.R. Davis et al. // *JAMA* – 2000– Vol. 283. – P. 1967–1975.
109. Gallo, G. Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension: A Real–World Perspective and Current Recommendations / G. Gallo, M. Volpe, S. Rubattu // *Vasc Health Risk Manag*. – 2022. – Vol.18. – P. 507–515.

110. Gatica, S. Effects of Adrenergic Receptor Stimulation on Human Hemostasis: A Systematic Review. / S. Gatica, D. Aravena, C. Echeverría et al. // *Adv Exp Med Biol.* – 2023. – Vol.1408. – P. 49–63.
111. German, C.A. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. / C.A. German, J.K. Liao // *Arch Toxicol* –2023. – Vol.97. –№6. – P.1529–1545.
112. Ghorpade, D.S. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. / D.S. Ghorpade, L. Ozcan, Z. Zheng et al. // *Nature.* – 2018. – Vol. 555. – №7698. – P. 673–677.
113. Giannella, A. PAR-4/Ca²⁺-calpain pathway activation stimulates platelet-derived microparticles in hyperglycemic type 2 diabetes / A. Giannella, G. Ceolotto, C.M. Radu et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – №1. – P. 77.
114. Giglio, R.V. Treatment with Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors (PCSK9i): Current Evidence for Expanding the Paradigm? / R.V. Giglio, E.M. Muzurović, A.M. Patti et al. // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 28. – P. 1-13
115. Glueck, C.J. Inheritance conjointly contributing to fibrinolysis and hyperlipidemia / C.J. Glueck, H.I. Glueck, T. Tracy et al. // *Metabolism.* – 1993. – Vol.42. – №11. – P. 1410–1419.
116. Glueck, C.J. Relationships between lipoprotein(a), lipids, apolipoproteins, basal and stimulated fibrinolytic regulators, and D-dimer / C.J. Glueck, H.I. Glueck, T. Tracy et al. // *Metabolism.* – 1993. – Vol. 42. – №2. – P. 236–246.
117. Goto, S. Functional significance of adenosine 5'-diphosphate receptor (P2Y₁₂) in platelet activation initiated by binding of von Willebrand factor to platelet GP Iba α induced by conditions of high shear rate / S. Goto, N. Tamura, K. Eto et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – №21. – P. 2531–2536.
118. Goudswaard, L.J., Higher body mass index raises immature platelet count: potential contribution to obesity-related thrombosis. / L.J. Goudswaard, L.J. Corbin, K.L. Burley et al. // *Platelets.* – 2022. – Vol. 33. – №6. – P. 869–878.

- 119.Gözmen, S. Platelet Dysfunction Because of Amlodipine in Bone Marrow Transplant Recipient / S. Gözmen, Ş.K. Gözmen // *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2022. – Vol. 44. – №2. – P. e467–e468.
- 120.Grandl, G., Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. / G. Grandl, C. Wolfrum // *Semin Immunopathol.* – 2018. –Vol.40 –№2. – P.215–224.
- 121.Grzešk, G. Safety of PCSK9 inhibitors / G. Grzešk, B. Dorota, Ł. Wołowiec et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2022. –Vol.156. – Pii. 113957.
- 122.Gu, J. Ezetimibe and Cancer: Is There a Connection? / J. Gu, N. Zhu, H.F. Li et al. // *Front Pharmacol.* – 2022. – Vol. 13. – Pii. 831657.
- 123.Guirguis–Blake, J.M. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / J.M. Guirguis–Blake, C.V. Evans, L.A. Perdue et al. // *JAMA.* – 2022. – Vol. 327. – №16. – P. 1585–1597.
- 124.Guo, L. Diuretic resistance in patients with kidney disease: Challenges and opportunities / L. Guo, B. Fu, Y. Liu et al. // *Biomed Pharmacother.* – 2023. –Vol. 157. – №. 114058.
- 125.Gustavo de Sousa Barbalho, Y. Impact of Metabolic Syndrome Components in High–Risk Cardiovascular Disease Development in Older Adults / Y. Gustavo de Sousa Barbalho, M. Morato Stival, L. Ramos de Lima et al. // *Clin Interv Aging.* – 2020. – Vol. 15. – P. 1691–1700.
- 126.Ha, J. The effects and side effects of liraglutide as a treatment for obesity / J. Ha, J. Yu, J. Lee, H.S. Kim // *Cardiovasc Prev Pharmacother.* – 2022. – Vol.4. –№4. – P. 142–148.
- 127.Hao, X. Pharmacological effect and mechanism of orlistat in anti–tumor therapy: A review / X. Hao, X. Zhu, H. Tian et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102. – №36. – Pii. e34671.
- 128.Hao, Y.R. Suppression of NF– κ B activation by PDLIM2 restrains hepatic lipogenesis and inflammation in high fat diet induced mice / Y.R. Hao, F.J. Tang, X. Zhang, H. Wang // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2018. – Vol. 503. – №2. – P. 564–571.

- 129.Heeren, J., Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. / J. Heeren, L. Scheja // *Mol Metab.* – 2021. – Vol.50. – Pii. 101238.
- 130.Hoke, M. Tissue factor pathway inhibitor and the risk of recurrent venous thromboembolism. / M. Hoke, P.A. Kyrle, E. Minar et al. // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 94. – №4. – P.787–790.
- 131.Hörber, S. Blood coagulation in Prediabetes clusters–impact on all–cause mortality in individuals undergoing coronary angiography / S. Hörber, K. Prystupa, J. Jacoby et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2024. – Vol. 23. – №1. – P. 306.
- 132.Hu, D. Exposure to fine particulate matter promotes platelet activation and thrombosis via obesity-related inflammation / D. Hu, X. Jia, L. Cui et al. // *J Hazard Mater.* – 2021. –Vol. 413. – Pii. 125341.
- 133.Hundal, R.S. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes / R.S. Hundal, K.F. Petersen, A.B. Mayerson et al. // *J Clin Invest.* – 2002. – Vol. 109. – №10. – P. 1321–1326.
- 134.Hurren, K.M. Understanding the impact of commonly utilized, non-insulin, glucose-lowering drugs on body weight in patients with type 2 diabetes / K.M. Hurren, M.W. Dunham // *Expert Opin Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19. – №10. – P. 1087–1095.
- 135.Husain, S. Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis / S. Husain, N.P. Andrews, D. Mulcahy et al. // *Circulation.* – 1998. –Vol. 97. – №8. – P. 716–720.
- 136.Hussien, N.R. Statins and Covid-19: The Neglected Front of bidirectional effects / N.R. Hussien, M.S. Al-Niemi, H.M. Al-Kuraishy, A.I. Al-Gareeb // *J Pak Med Assoc.* – 2021. –Vol. 71. – №12. – P. 133–136.
- 137.Iglesias Morcillo, M. Body Mass Index and Waist Circumference as Determinants of Hemostatic Factors in Participants of a Population-Based Study / M. Iglesias Morcillo, D. Freuer, A. Peters et al. // *Medicina (Kaunas).* – 2023. – Vol. 59. – №2. – P. 228.
- 138.Ishani, A. Diuretic Comparison Project Writing Group Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events / A. Ishani, W.C. Cushman, S.M. Leatherman et al. // *N Engl J Med.* – 2022. –Vol. 387. – №26. – P. 2401–2410.

139. Jian, Z.W. Clinical value of the platelet and inflammatory factor activation in vascular endothelial injury in essential hypertension / Z.W. Jian, X.M. Zhang, G.S. Huang // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2023. – Vol. 83. – №2. – P. 171–180.
140. Jones, K.E. The Evolving Role of Calcium Channel Blockers in Hypertension Management: Pharmacological and Clinical Considerations / K.E. Jones, S.L. Hayden, H.R. Meyer et.al. // *Current Issues in Molecular Biology.* – 2024. – Vol. 46. – №7. – P. 6315–6327.
141. Jones, K.E. The Evolving Role of Calcium Channel Blockers in Hypertension Management: Pharmacological and Clinical Considerations / K.E. Jones, S.L. Hayden, H.R. Meyer et al. // *Curr Issues Mol Biol.* – 2024. – Vol.46. –№7. – P. 6315–6327.
142. Jourdi, G. Antiplatelet Therapy for Atherothrombotic Disease in 2022–From Population to Patient–Centered Approaches / G. Jourdi, A. Godier, M. Lordkipanidzé et al. // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. –Vol.9. – Pii. 805525.
143. Kahan T. Low–dose combination of blood pressure–lowering medicines / T. Kahan // *Lancet.* – 2021 – Vol. 398. – P. 1022–1023.
144. Kearney, K. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. / K. Kearney, D. Tomlinson, K. Smith, R. Ajjan // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Vol.16. – №1. – P. 34.
145. Kehrenberg, M.C.A. Diuretics: a contemporary pharmacological classification? / M.C.A. Kehrenberg, H.S. Bachmann // *Naunyn–Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* – 2022. – Vol. 395. – №6. – P. 619–627.
146. Kelem A. Insulin Resistance–Induced Platelet Hyperactivity and a Potential Biomarker Role of Platelet Parameters: A Narrative Review / A. Kelem, T. Adane, E. Shiferaw // *Diabetes Metab Syndr Obes.* –2023. – Vol. 16. – P. 2843–2853.
147. Kim, J.E. Celastrol, an NF– κ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice / J.E. Kim, M.H. Lee, D.H. Nam et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. №4. – Pii. e62068.

148. Kinlay, S. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes / S. Kinlay, A.P. Selwyn, P. Libby, P. Ganz // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 1998. – Vol. 32 – №3. – P. 62–66.
149. Kongsuwan A. Sibutramine detection in weight-loss products using a sodium/phosphorus dual-doped carbon nanotubes modified electrode / A. Kongsuwan, S. Chuenjitt, C. H. Phua et al. // *Microchemical Journal.* – 2023. – Vol. 190. – Pii. 108668.
150. Kos, K. DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue / K. Kos, A.R. Baker, M. Jernas et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2009. – Vol. 11. – №4. – P. 285–292.
151. Kunutsor, SK. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. / S.K. Kunutsor, S. Seidu, K. Khunti // *Lancet Haematol.* – 2017 Vol. 4. – №2. P.e83–e93
152. Kwon, Y.J. The Effect of Orlistat on Sterol Metabolism in Obese Patients / Y.J. Kwon, G.E. Kwon, H.S. Lee et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 13. – Pii. 824269.
153. LaMoia, T. E. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action / T. E. LaMoia, G.I. Shulman // *Endocrine Reviews.* – 2021. – Vol. 42. – №1. – P. 77–96.
154. Law, M.R. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials / M.R. Law, N.J. Wald, J.K. Morris, R.E. Jordan // *BMJ.* – 2003. – Vol. 326. – №7404. – P. 1427.
155. Le Quan Sang, K.H. Increased platelet cytosolic free calcium concentration in essential hypertension / K.H. Le Quan Sang, M.A. Devynck // *J Hypertens.* – 1986. – Vol. 4. – №55). – P. 567–574.
156. Lee, J. Weight loss and side-effects of liraglutide and lixisenatide in obesity and type 2 diabetes mellitus / J. Lee, R. Kim, M.H. Kim et al. // *Prim Care Diabetes.* – 2023. – Vol.17. – №5. – P. 460–465.
157. Lee, S.H. *Stroke Revisited: Diabetes in Stroke* / S.H. Lee, D.W. Kang –Singapore: Springer, 2021. – 250 p.

158. Levine, J.A. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia / J.A. Levine, C. Oleaga, M. Eren et al. // *Sci Rep.* – 2021. – Vol.11. – №1. – P. 430.
159. Lewington, S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – № 9349. – P. 1903–1913.
160. Li, X. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis / X. Li, N.C. Weber, D.M. Cohn et al. // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10. – №11. – P. 2419.
161. Li, X.L. Chronic Application of Low-Dose Aspirin Affects Multiple Parameters of Three Blood Cellular Types and Antithrombin Activity: A 1:1:1 Propensity Score Matching Analysis / X.L. Li, Q. Wang, H.J. Yin et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2021. – Vol. 77. – №1. – P. 115–121.
162. Liang, L. Comparative peripheral edema for dihydropyridines calcium channel blockers treatment: A systematic review and network meta-analysis / L. Liang, J.Y. Kung, B. Mitchelmore et al. // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2022. – Vol. 24. – №5. – P. 536–554.
163. Lim, H.Y. / H.Y. Lim, B. Lui, M. Tacey et al. // Global coagulation assays in patients with diabetes mellitus. *Res Pract Thromb Haemost.* – 2021 – Vol. 5 – №7. – Pii.e12611.
164. Lloyd-Jones, D.M. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology / D.M. Lloyd-Jones, L.T. Braun, C.E. Ndumele et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73. – №24. – P. 3153–3167.
165. Lowe, G.D. Tissue plasminogen activator antigen and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis / G.D. Lowe, J. Danesh, S. Lewington et al. // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – №3. – P. 252–259.
166. MacDonald, T.M. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination

- Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial / T.M. MacDonald, B. Williams, D.J. Webb et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – №11. – Pii. e006986.
167. Mahmud, A. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents—a preliminary report / A. Mahmud, J. Feely // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – №2. – P. 272–275.
168. Makris, T.K. Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol / T.K. Makris, G.A. Stavroulakis, P.G. Krespi et al. // *Am J Hypertens.* – 2000. – Vol. 13. – №7. – P. 783–788.
169. Malik, R. Relationship Between Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease: Linear and Nonlinear Mendelian Randomization Analyses / R. Malik, M.K. Georgakis, M. Vujkovic et al. // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77. – №6. – P. 2004–2013.
170. Mancia, G. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines / G. Mancia, S.E. Kjeldsen, R. Kreutz et al. // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79. – №6. – P. 1153–1166.
171. Mancia, G. Individualized betablocker treatment for high blood pressure dictated by medical comorbidities: indications beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines / G. Mancia, S.E. Kjeldsen, R. Kreutz et al. // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79. – P. 1153–1166.
172. Mangal, A. Evaluation of Platelet Indices in Patients with Uncomplicated Essential Hypertension / A. Mangal, Y. R. Yadav, P. Kumar, S. Maheshwari et al. // *J IACM.* – 2024. – Vol. 25. – №1–2. – P. 49–53.
173. Mathieu, C. One hundred years of insulin therapy / C. Mathieu, P.J. Martens, R. Vangoitsenhoven // *Nat Rev Endocrinol.* – 2021. – Vol. 17. – №12. – P. 715–725.
174. McEvoy, J.W. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / J.W. McEvoy, C.P. McCarthy, R.M. Bruno et al. // *Eur Heart J.* – 2024. – Vol. 45. – №38. – P. 3912–4018.

175. Meerarani, P. Atherothrombosis: Role of tissue factor; link between diabetes, obesity and inflammation / P. Meerarani; P.R. Moreno; G. Cimmino; J.J. Badimon, // *Indian J. Exp.* – 2007 – Vol. 45 – P. 103–110.
176. Meltzer, M.E. Plasma levels of fibrinolytic proteins and the risk of myocardial infarction in men / M.E. Meltzer, C.J. Doggen, P.G. de Groot et al. // *Blood.* – 2010. – Vol. 116. – №4. – P. 529–536.
177. Mohajan, D. Alpha-Glucosidase Inhibitors (AGIs): A New Class of Oral Medication for Treatment of Type 2 Diabetes Patients / D. Mohajan, H. K. Mohajan // *Journal of Innovations in Medical Research.* – 2024. – Vol. 3. – №4. – P. 1–6.
178. Mohajan, D. Sulfonylureas: A Widely Used Oral Anti-Hyperglycaemic Medication for Type 2 Diabetes Management / D. Mohajan, H. K. Mohajan // *Journal of innovations in medical research.* – 2024. – Vol. 3. – №1. – P. 14–19.
179. Monami, M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials / M. Monami, I. Dicembrini, C. Nardini et al. // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014 – Vol. 103 – №2. – P. 269–275.
180. Montaigne, D. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions / D. Montaigne, L. Butruille, B. Staels // *Nat Rev Cardiol.* – 2021. – Vol. 18. – №12. – P. 809–823.
181. Morofuji, Y. Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer / Y. Morofuji, S. Nakagawa, K. Ujifuku et al. // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2022. – Vol. 15. – №2. – Pii. 151.
182. Natarajanm, P. Deep-coverage whole genome sequences and blood lipids among 16,324 individuals / P. Natarajan, G.M. Peloso, S.M. Zekavat et al. // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9 – №1. – Pii. 3391.
183. Nauck, M. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5) / M. Nauck, R.S. Weinstock, G.E. Umpierrez et. al. // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37. – №8. – P. 2149–2158.

184. Nazarzadeh, M. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis / M. Nazarzadeh, Z. Bidel, D. Canoy et al. // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398. – №10313. – P. 1803–1810.
185. Neeland, I.J. Metabolic syndrome / I.J. Neeland, S. Lim, A. Tchernof et al. // *Nat Rev Dis Primers*. – 2024. – Vol. 10. – №1. – P. 77.
186. Nieuwdorp, M. Hypercoagulability in the metabolic syndrome / M. Nieuwdorp, E.S. Stroes, J.C. Meijers, H. Büller // *Curr Opin Pharmacol*. – 2005 – Vol. 5. – №2. – P. 155–159.
187. Nomura, S. Platelet-derived microparticles in patients with arteriosclerosis obliterans: enhancement of high shear-induced microparticle generation by cytokines / S. Nomura, A. Imamura, M. Okuno et al. // *Thromb Res*. – 2000. – Vol. 98. – №4. – P. 257–268.
188. Novotny, W.F. Plasma antigen levels of the lipoprotein-associated coagulation inhibitor in patient samples / W.F. Novotny, S.G. Brown, J.P. Miletich et al. // *Blood*. – 1991 – Vol. 78. – №2. – P.387–393.
189. Olgasi, C. Hemostasis and endothelial functionality: the double face of coagulation factors / C. Olgasi, S. Assanelli, A. Cucci, A. Follenzi // *Haematologica* – 2024. – Vol. 109. – №7. – P. 2041–2048.
190. O'Rourke, M.F. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective / M.F. O'Rourke, J. Hashimoto // *J Am Coll Cardiol*. – 2007 – Vol. 50. – №1. P.1–13.
191. Orsi, F.A. Rosuvastatin use reduces thrombin generation potential in patients with venous thromboembolism: A randomized controlled trial / F.A. Orsi, J.S. Biedermann, M. Kruijff et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2019. – Vol.17. – P. 319–328.
192. Ozder, A. Investigation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and in subjects with impaired fasting glucose: a cost-effective tool in primary health care? / A. Ozder, H.H. Eker // *Int J Clin Exp Med*. – 2014. – Vol. 7. – №8. – P. 2292–2297.
193. Panchagnula, N. Hyperglycemia and Venous Thromboembolism / N. Panchagnula, W.P. Brasher // *Diagnostics (Basel)*. – 2024. – Vol. 14. – №17. – Pii. 1994.

194. Patial, R. Etiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies in the Prevention and Management of Metabolic Syndrome / R. Patial, I. Batta, M. Thakur et al. // Arch Intern Med Res. – 2024. – Vol. 7. – №4. P.273–283.
195. Patoulias, D.I. Cardiovascular efficacy and safety of dipeptidyl peptidase–4 inhibitors: A meta–analysis of cardiovascular outcome trials / D.I. Patoulias, A. Boulmpou, E. Teperikidis et al. // World J Cardiol. – 2021. – Vol. 13. – №10. – P. 585–592.
196. Pennells, L. SCORE2–Diabetes: 10–year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe / L. Pennells, S. Kaptoge, H. Bleken et al. // Eur Heart J. – 2023. – Vol.44. – P. 2544–2556.
197. Pepine, C.J. A calcium antagonist vs a non–calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil–Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial / C.J. Pepine, E.M. Handberg, R.M. Cooper–DeHoff et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2805–2816.
198. Petroni, M.L. Management of non–alcoholic fatty liver disease / M.L. Petroni, L. Brodosi, E. Bugianesi, G. Marchesini // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – Pii. 4747.
199. Rafaqat, S. Irregularities of Coagulation in Hypertension. / S. Rafaqat, A. Khalid, S. Riaz, S. Rafaqat // Curr Hypertens Rep. – 2023 – Vol. 25. – №10. – P. 271–286.
200. Rahimi, K. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant–level data meta–analysis an individual participant–level data meta–analysis / K. Rahimi, Z. Bidel, M. Nazarzadeh et al. // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – №10285. – P. 1625–1636.
201. Ranke C. Dose–dependent effect of aspirin on carotid atherosclerosis / C. Ranke, H. Hecker, A. Creutzig, K. Alexander // Circulation. – 1993. – Vol. 87. – №6. – P. 1873–1879.
202. Rapsomaniki, E. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life–years lost, and age–specific associations in 1·25 million people / E. Rapsomaniki, A. Timmis, J. George et. al. // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – №9932. – P. 1899–1911.

- 203.Rashidi, H.H. Machine learning in the coagulation and hemostasis arena: an overview and evaluation of methods, review of literature, and future directions / H.H. Rashidi, K.A. Bowers, M. Reyes Gil // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – Vol.21. – №4. – P. 728–743.
- 204.Ray J.G. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism / J.G. Ray, F.R. Rosendaal // *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. – 2001. – Vol. 2. –№4. – P. 165–170.
- 205.Rea F. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia / F. Rea, G. Corrao, L. Merlino, G. Mancia // *Hypertension*. – 2018. – Vol.72. – P. 846–853.
- 206.Rodriguez M. Connecting impaired fibrinolysis and dyslipidemia / M. Rodriguez, Z. Zheng // *Res Pract Thromb Haemost*. – 2024. – Vol. 8. – №3. – Pii. 102394.
- 207.Rodriguez–Guerra, M. Sibutramine as a Cause of Sudden Cardiac Death / M. Rodriguez–Guerra, M. Yadav, M. Bhandari et al. // *Case Rep Cardiol*. – 2021. – Vol. 2021. – Pii. 8896932.
- 208.Ruscica, M. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications / M. Ruscica, N. Ferri, M. Banach et al. // *Cardiovasc Res*. – 2023. – Vol. 118. – №17. – P. 3288–3304.
- 209.Salam, A. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure–lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials / A. Salam, R. Kanukula, E. Atkins et al. // *J Hypertens*. – 2019. – Vol. 37. – №9. – P. 1768–1774.
- 210.Saluja, M. Study of Impact of Glycemic Status (HbA1c) on Platelet Activity measured by Mean Platelet Volume & Vascular Complications in Diabetics. / M. Saluja, Y.K. Swami, S.R. Meena // *J Assoc Physicians India*. – 2019. – Vol. 67. – №4. – P. 26–29.
- 211.Samson, S.L. GLP–1R agonist therapy for diabetes: benefits and potential risks / S.L. Samson, A. Garber // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. – 2013. – Vol. 20. – №2. – P. 87–97.
- 212.Santos–Gallego, C.G. Overview of Aspirin and Platelet Biology / C.G. Santos–Gallego, J. Badimon // *Am J Cardiol*. – 2021. – Vol. 144. – №1. – P. 2–9.

- 213.Schol–Gelok S. Rosuvastatin use reduces thrombin generation potential in patients with venous thromboembolism: A randomized controlled trial / S. Schol–Gelok, M.P.M. de Maat, J.S. Biedermann et al. // *Br J Haematol.* – 2020. – Vol. 190. – №6. – P. 916–922.
- 214.Shantsila, E. Antiplatelet agents and anticoagulants for hypertension / E. Shantsila, M. Koziel–Siołkowska, G.Y. Lip // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – Vol.7. –№7. – Pii. CD003186.
- 215.Sharifi–Rad, J. Phenolic Bioactives as Antiplatelet Aggregation Factors: The Pivotal Ingredients in Maintaining Cardiovascular Health / J. Sharifi–Rad, C. Quispe, W. Zam et al. // *Oxid Med Cell Longev.* – 2021. – Vol. 2021. – Pii. 2195902.
- 216.Shields, T.M. Management of metabolic syndrome: aspirin / T.M. Shields, C.H. Hennekens // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2004. – Vol. 33. – №3. – P. 577–593.
- 217.Silveira Rossi, J.L. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors / J.L. Silveira Rossi, S.M. Barbalho, R. Reverete de Araujo et al. // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022 – Vol. 38. №3. – Pii.e3502.
- 218.Singh, A. Hyperlipidemia and Platelet Parameters: Two Sides of the Same Coin / A. Singh, A. Singh, R. Kushwaha et al. // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14. – №6. – Pii. e25884.
- 219.Siniscalchi C. Statins Effects on Blood Clotting: A Review / C. Siniscalchi, M. Basaglia, M. Riva et al. // *Cells.* – 2023. – Vol. 12. – №23. – Pii. 2719.
- 220.Siniscalchi, C. Statins during Anticoagulation for Emergency Life–Threatening Venous Thromboembolism: A Review/ C. Siniscalchi, E. Imbalzano, T. Meschi et al. // *Medicina (Kaunas).* – 2024. – Vol. 60. – №8. – Pii. 1240.
- 221.Sobczak, A.I.S. Coagulatory Defects in Type–1 and Type–2 Diabetes. / A.I.S. Sobczak, A.J. Stewart // *Int J Mol Sci.* – 2019 – Vol. 20. – №24. – Pii. 6345.
- 222.Solinas, G. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction / G. Solinas, M. Karin, // *FASEB J.* – 2010. – Vol.24 – P. 2596–2611.
- 223.Soma P. Tissue factor levels in type 2 diabetes mellitus / P. Soma, A.C. J. Swanepoel, Bester, E. Pretorius // *Inflamm Res.* – 2017. – Vol. 66. – №5. – P. 365–368.
- 224.Spasić I. Influence of lipid metabolism disorders on venous thrombosis risk. / I. Spasić, M. Ubavić, Z. Šumarac et al. // *J Med Biochem.* – 2021 –Vol. 40. – №3. – P.245–251.

- 225.Spencer, C.G. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) / C.G. Spencer, D. Gurney, A.D. Blann et al. // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – №1. – P. 61–66.
- 226.Stępień, K. Effect of Three-Day Atorvastatin Administration on Coagulation Factors in Patients With Prior Venous Thromboembolism and Healthy Subjects: A Preliminary Study / K. Stępień, M. Żółciński, M. Ząbczyk et al. // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2024. – Vol. 83 – №3. – P. 289–296.
- 227.Sundström, J. Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial / J. Sundström, L. Lind, S. Nowrouzi t al. // *JAMA*. – 2023. – Vol. 329. – №14. – P. 1160–1169.
- 228.Surma S. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases–Review of the Literature and Clinical Studies / S. Surma, M. Banach // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 23. – №1. – Pii. 193.
- 229.Swan, D. The prothrombotic tendency of metabolic-associated fatty liver disease / D. Swan, T. Lisman, A. Tripodi, J. Thachil // *J Thromb Haemost*. – 2023 – Vol. 21. – №11. –P. 3045–3055.
- 230.Szymczak-Pajor, I. Metabolic Action of Metformin / I. Szymczak-Pajor, S. Wenclewska, A. Śliwińska // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2022. – Vol. 15. – №7. – Pii. 810.
- 231.Tarry-Adkins, J.L. Efficacy and Side Effect Profile of Different Formulations of Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.L. Tarry-Adkins, I.D. Grant, S.E. Ozanne et al. // *Diabetes Ther*. – 2021. – Vol.12. – №7 – P. 1901–1914.
- 232.Taylor, S.I. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes / S.I. Taylor, Z.S. Yazdi, A.L. Beitelshes // *J Clin Invest*. – 2021. – Vol. 131. – №2. – Pii. e142243.
- 233.Theofilis P. Thrombosis in Hypertension: Pathophysiology, Biomarkers, and the Effect of Antihypertensive Treatment / P. Theofilis, E. Oikonomou, P. Karakasis et al. // *Curr Med Chem*. – 2024. – Pii. 10.2174/0109298673324637240930140545.

234. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – №12. – P. 2285–2295.
235. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – №2. – P. 195–211.
236. Thomopoulos, C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – №4. – P. 613–622.
237. Thomopoulos, C. Target blood pressure in isolated systolic hypertension: a meta-analysis of randomized outcome trials / C. Thomopoulos // *J Hypertens.* – 2023. – Vol. 41. – №12. – P. 2113–2114.
238. Tomiyama, H. Relationship between endothelial function and fibrinolysis in early hypertension / H. Tomiyama, Y. Kimura, H. Mitsuhashi et al. // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31. – №1Pt2 – P. 321–327.
239. Tziomalos, K. Effects of lipid-lowering agents on inflammation, haemostasis and blood pressure / K. Tziomalos, A. Karagiannis; V.G. Athyros // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20. – P. 6306–6313.
240. Vadivel, K. Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation / K. Vadivel, S.P. Bajaj // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2012. – Vol. 17. – №7. – P. 2476–2494.
241. van Varik, B.J. Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases / B.J. van Varik, R.J. Rennenberg, C.P. Reutelingsperger et al. // *Front Genet.* – 2012. – Vol. 3. – Pii. 290.

242. Vanasco, A. Fibrates and Fibrate-induced Liver Injury in Primary Biliary Cholangitis / A. Vanasco, E. vanSonnenberg // *Gene Expr.* – 2023. – Vol. 22. – №4. – P. 321–328.
243. Vane, J.R. The mechanism of action of aspirin / J.R. Vane, R.M. Botting // *Thromb Res.* – 2003. – Vol. 110. – №5–6. – P. 255–258.
244. Venkatesh, V. Changes in platelet morphology indices in relation to duration of disease and glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus / V. Venkatesh, R. Kumar, D.K. Varma et al. // *J Diabetes Complications.* – 2018. – Vol. 32. – №9. – P. 833–838.
245. Verbree–Willemsen, L. LDL extracellular vesicle coagulation protein levels change after initiation of statin therapy. Findings from the METEOR trial / L. Verbree–Willemsen, Y.N. Zhang, C.M. Gijssberts et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2018 – Vol. 271 – P. 247–253.
246. Visseren, F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders et al. // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – №34. – P. 3227–3337.
247. Volke, V. Systematic review and meta-analysis of head-to-head trials comparing sulfonylureas and low hypoglycaemic risk antidiabetic drugs / V. Volke, U. Katus, A. Johannson et al. // *BMC Endocr Disord.* 2022. – Vol. 22. – №1. – Pii. 251.
248. Wald, D.S. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris et al. // *Am J Med.* – 2009. – Vol. 122. – №3. – P. 290–300.
249. Wang, N. Cholesterol in platelet biogenesis and activation / N. Wang, A.R. Tall // *Blood.* – 2016. – Vol. 127. – №16. – P. 1949–1953.
250. Wang, Y. Safety of ezetimibe in lipid-lowering treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies / Y. Wang, S. Zhan, H. Du et al. // *BMJ Med.* – 2022. – Vol. 1. – №1. – Pii. e000134.
251. Warshawsky, I. The low density lipoprotein receptor-related protein mediates the cellular degradation of tissue factor pathway inhibitor / I. Warshawsky, G.J. Jr. Broze, A.L. Schwartz // *Proc Natl Acad Sci.* – 1994 – Vol. 91. – №14. – P. 6664–6668.

252. Webster, R. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial / R. Webster, A. Salam, H.A. de Silva et al. // JAMA – 2018. – Vol. 320. – №6. – P. 566–579.
253. Whelton, S.P. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors / S.P. Whelton, J.W. McEvoy, L. Shaw et al. // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5. – №9. – P. 1011–1018.
254. Wijaya, I. The effects of aspirin on the outcome of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / I. Wijaya, R. Andhika, I. Huang et al. // Clin Epidemiol Glob Health. – 2021. – Vol. 12. – Pii. 100883.
255. Witkowski, M. Vascular miR-181b controls tissue factor-dependent thrombogenicity and inflammation in type 2 diabetes / M. Witkowski, M. Witkowski, M. Saffarzadeh et al. // Cardiovasc Diabetol. – 2020. – Vol. 19. – №1. – Pii. 20.
256. Wronkowitz, N. Soluble DPP4 induces inflammation and proliferation of human smooth muscle cells via protease-activated receptor 2 / N. Wronkowitz, S.W. Görgens, T. Romacho et al. // Biochim Biophys Acta. – 2014. – Vol. 1842. – №9. – P. 1613–1621.
257. Xu, B. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management / B. Xu, S. Li, B. Kang, J. Zhou // Cardiovasc Diabetol. – 2022. – Vol. 21. – №1. – Pii. 83.
258. Xue, R. Abdominal obesity and risk of CVD: a dose-response meta-analysis of thirty-one prospective studies / R. Xue, Q. Li, Y. Geng et al. // British Journal of Nutrition. . – 2021. – Vol. 126. – №9. – P. 1420–1430.
259. Yang, M. Platelet reactivity in dyslipidemia: atherothrombotic signaling and therapeutic implications / M. Yang, A. Kholmukhamedov // Rev Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 22. – №1. – P. 67–81.
260. Yin, R. Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Antidiabetic Treatment / R. Yin, Y. Xu, X. Wang et al. // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – №10. – Pii. 3055.

261. Yoshihisa, A. Soluble fibrin monomer complex is associated with cardio- and cerebrovascular events in patients with heart failure / A. Yoshihisa, Y. Sato, Y. Kimishima et al. // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2020. – Vol. 32. – Pii. 100697.
262. Yuan, M. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee et al. // *Science.* – 2001. – Vol. 293. – №5535. – P. 1673–1677.
263. Yuan, S. Overall and abdominal obesity in relation to venous thromboembolism / S. Yuan, M. Bruzelius, Y. Xiong et al. // *J Thromb Haemost.* – 2021. – Vol. 19. – №2. – P. 460–469.
264. Zaccardi, F. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A case-control study / F. Zaccardi, B. Rocca, A. Rizzi et al. // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2017. – Vol. 27. – №10. – P. 902–909.
265. Zhang, Z.Y. Starting Antihypertensive Drug Treatment With Combination Therapy: Controversies in Hypertension – Con Side of the Argument / Z.Y. Zhang, Y.L. Yu, K. Asayama et al. // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77. – №3. – P. 788–798.
266. Zhao, X. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects / X. Zhao, M. Wang, Z. Wen et al. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – Pii. 721135.
267. Zheng, Z. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy / Z. Zheng, Y. Zong, Y. Ma et al. // *Signal Transduct Target Ther.* – 2024. – Vol. 9. – №1. – P. 234.
268. Zhu, J. Pharmacovigilance analysis of orlistat adverse events based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database / J. Zhu, M. Hu, Y. Liang et al. // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 10. – №14. – Pii. e34837.