

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-3-85-96

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА, РЕОЛОГИИ, МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И РАЗНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**М.В. Кручинина^{1,2}, Е.В. Каштанова^{1,3}, Я.В. Полонская^{1,2}, А.А. Громов¹, В.А. Баум¹**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», 630073, Россия, г. Новосибирск, просп. Карла Маркса, 20

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный технический университет», 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель работы – исследовать параметры гемостаза, электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов и маркеров воспаления у лиц, страдающих артериальной гипертензией, для определения возможности оценки степени тяжести гемореологических нарушений. **Материал и методы.** В исследование включено 203 пациента (156 человек с артериальной гипертензией и 47 больных без нее). Исследованы параметры гемостаза, маркеров воспаления и клеток красной крови. **Результаты.** У пациентов с артериальной гипертензией увеличение риска венозных тромбозно-тромбоэмболических осложнений ассоциировано с ускорением лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, повышением содержания фибриногена и снижением активности ХПз-зависимого фибринолиза, что создает предпосылки для реологических нарушений. Уровень маркеров воспаления не был связан с тяжестью нарушений свертываемости крови. Наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (дифференцировка умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, как поляризуемость на высокой частоте 10^6 Гц (площадь по ROC-кривой $AUC = 0,750$), скорость движения к электродам ($AUC = 0,746$), уровень деформации при 5×10^5 Гц ($AUC = 0,733$), электрическая проводимость ($AUC = 0,730$), показатель вязкости (обобщенный, $AUC=0,729$), индекс эритроцитарной агрегации ($AUC = 0,716$), градации по степени деформации на всех частотах ($AUC = 0,716$), показатель жесткости (обобщенный, $AUC = 0,714$), амплитуда деформации при 10^6 Гц ($AUC = 0,711$), емкость клеток ($AUC 0,693$). Специфичность для различных показателей эритроцитов составляет 75,4–99,3 %, чувствительность – 84,1–98,6 %. **Заключение.** Исследование параметров гемостаза, маркеров воспаления, эритроцитов позволило определить ключевые показатели для оценки степени тяжести гемореологических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 121090800102-4.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гемореологические нарушения, вязкоупругие параметры эритроцитов, гемостаз, лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация, интерлейкин-6, риск венозных тромбозно-тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Кручинина М.В., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Громов А.А., Баум В.А. Оценка степени нарушений параметров гемостаза, реологии, маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией и разным риском развития венозных тромбозно-тромбоэмболических осложнений. *Атеросклероз*. 2021; 17 (3): 85–96. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-85-96

ASSESSMENT OF THE DEGREE OF VIOLATIONS
OF HEMOSTASIS PARAMETERS, RHEOLOGY, MARKERS OF INFLAMMATION
IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIFFERENT RISKS
OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

M.V. Kruchinina^{1,2}, E.V. Kashtanova^{1,3}, Ya.V. Polonskaya^{1,2}, A.A. Gromov¹, V.A. Baum¹

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

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

³ Novosibirsk State Technical University
630073, Russia, Novosibirsk, Karl Marks av., 20

The aim of the work is to investigate the parameters of hemostasis, electrical and viscoelastic parameters of red blood cells and markers of inflammation in persons suffering from arterial hypertension to determine the possibility of assessing the severity of hemorheological disorders. **Material and methods.** The study included 203 patients (156 patients with arterial hypertension and 47 patients without hypertension). The parameters of hemostasis, markers of inflammation and red blood cells were studied. **Results.** The possibilities of assessing the severity of hemorheological disorders in patients with arterial hypertension, based on the study of parameters: hemostasis, erythrocytes (by dielectrophoresis). In patients with hypertension, as the risk of venous thromboembolic complications increased, acceleration of leukocyte-platelet aggregation, increased fibrinogen level and decreased activity of XII-dependent fibrinolysis, which creates prerequisites for rheological disturbances, were revealed. The most accurate prediction of result according to severity of hemorheological disorders (differentiation moderate and expressed disorders from the lungs) is provided by such indicators of electric and viscoelastic parameters of erythrocytes, as the polarizability of red blood cells at a frequency of 106 Hz (AUC = 0,750 in), the speed of movement of cells to the electrodes (AUC = 0,746), deformation degree at a frequency of 5×10^5 Hz (AUC = 0,733), conductivity cell (AUC = 0,730), the generalized viscosity (AUC = 0,729), the index of aggregation of erythrocytes (AUC = 0,716), graduation according to the degree of strain at all frequencies (AUC = 0,716), generalized stiffness (AUC = 0,714), the deformation amplitude at frequency of 106 Hz (AUC = 0,711), the capacity of the cells (AUC = 0,693). The measure of specificity for different indices of erythrocytes is 75.4–99,3 % and a sensitivity of 84.1–98.6 %. **Conclusions.** The study of the parameters of hemostasis, markers of inflammation, red blood cells allowed us to determine the key indicators for assessing the severity of hemorheological disorders in patients with arterial hypertension. The work was carried out within the framework of the budgetary theme under the State Assignment No. 121090800102-4.

Keywords: arterial hypertension, hemorheological disorders, viscoelastic parameters of red blood cells, hemostasis, leukocyte-platelet aggregation, IL-6, risk of venous thromboembolic complications.

Conflict of interest: The authors declares no conflict of interest.

Correspondence: Kruchinina M.V., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Citation: Kruchinina M.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Gromov A.A., Baum V.A. Assessment of the degree of violations of hemostasis parameters, rheology, markers of inflammation in patients with arterial hypertension and different risks of venous thromboembolic complications. *Atherosclerosis*. 2021; 17 (3): 85–96. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-85-96

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 20–30 % взрослого населения, являясь очень распространенной кардиоваскулярной патологией, особенно у лиц старше 65 лет, у которых ее частота составляет 50–65 %. Будучи основной причиной сердечно-сосудистых расстройств, АГ в значительной степени обуславливают

структуру общей заболеваемости и смертности населения.

Доказано участие многих факторов в механизме увеличения артериального давления (АД) и развития АГ [1–3], в том числе повышение общего периферического сопротивления, вызванное как гипертонусом микрососудов, так и вязкостным сопротивлением потока крови [2, 4]. Известны нарушения гемореологии

у больных с длительным стажем АГ, которые проявлялись в увеличении вязкости крови, нарастании агрегации клеток красной крови и снижении их способности к деформации [2, 4]. К настоящему времени достоверно не установлено, какой из гемореологических факторов – вязкость плазмы, содержание эритроцитов, их агрегация, деформируемость – следует считать основным в изменении параметров вязкости крови. Проведенные исследования демонстрировали влияние современных антигипертензивных средств на реологические характеристики крови больных АГ: положительный эффект антагонистов кальция [4], бета-адреноблокаторов [5, 6], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [7].

Представляет интерес вопрос о возможной ассоциации нарушений гемореологии с факторами, влияющими на сердечно-сосудистый риск. В настоящее время наиболее адекватной моделью прогнозирования вероятности появления и развития тромбоза является шкала, предложенная Йозефом Каприни (Joseph Caprini) [8]. Она доказана ретроспективными регистровыми исследованиями более чем на 16 тысячах больных сосудистого, урологического, общехирургического, оториноларингологического профиля. В данных работах выявлена четкая ассоциация между количеством баллов по шкале Каприни и частотой выявления венозных тромбозов.

Ключевым компонентом патофизиологии АГ является воспаление. Это не только определяет ее развитие и прогрессирование, но и приводит к повреждению органов-мишеней. Метаболическая, механическая (растяжение стенки) или инфекционная агрессия в отношении эндотелия запускает сложные иммунные реакции, ведущие к провоспалительному состоянию. Воспаление, в свою очередь, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и атеросклеротическим изменениям посредством активных форм кислорода. При этом роль специфических цитокинов в развитии гипертонии и сердечного повреждения до конца не определена. Воспалительное состояние характеризуется повышенной концентрацией определенных белков в сыворотке крови, которые включают, среди прочего, С-реактивный белок (CRP), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), фибриноген, интерлейкины-6 и 8 [9].

Интерлейкин-6 выполняет множество физиологических функций. В системе врожденного иммунитета он стимулирует выработку нейтрофилов и синтез белков острой фазы гепатоцитами, тем самым способствуя ответу острой фазы, тогда как в адаптивном иммунитете стимулирует пролиферацию В-клеток. Имеются данные о

том, что цитокин может участвовать в развитии гипертонии. Так, у здоровых людей инфузия ангиотензина II увеличивала как содержание интерлейкина-6, так и АД [10], между показателями наблюдалась тесная корреляция [11]. Кроме того, интерлейкин-6 может участвовать в развитии гипертонического поражения органов-мишеней, вызывая воспаление сердца и почек, а также ремоделирование внеклеточного матрикса [12, 13]. ФНО- α относится к провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе солечувствительной АГ и связанного с ней повреждения почек. Повышенный уровень ангиотензина II и другие факторы, такие как окислительный стресс, способствуют образованию ФНО- α . Установлено, что ФНО- α оказывает прямое действие на почки, регулируя их гемодинамическую и выделительную функцию. Цитокин вызывает сильный натрийуретический ответ и играет роль в регуляции внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы [14, 15].

Цель настоящей работы – исследовать параметры гемостаза, электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов и маркеров воспаления у лиц, страдающих АГ, для определения возможности оценки степени тяжести гемореологических нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 203 пациента 45–70 лет, проходивших обследование в условиях клинко-диагностического отделения НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН), из них 156 пациентов с АГ стадии I–II (возраст $59,4 \pm 0,8$ года), 57 мужчин и 99 женщин со средней продолжительностью АГ $10,2 \pm 2,6$ года, и 47 человек (12 мужчин и 35 женщин), средний возраст $50,2 \pm 1,9$ года, не имеющих АГ (АД менее 140/90 мм рт. ст.) при отсутствии кардиоваскулярной патологии и других заболеваний, оказывающих негативное влияние на сердце и сосуды. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с Российскими Рекомендациями ВНОК 2010 г. (четвертый пересмотр) [16] на основании комплекса исследований, включая клиническое, биохимическое, инструментальное, ультрасонографическое. Критериями исключения были несоответствие возраста (менее 45 или более 70 лет), верификация декомпенсации кардиоваскулярной, пищеварительной, дыхательной систем, осложнений данных патологий. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на обследование и обработку персо-

Результаты оценки индивидуального риска развития ВТЭО по шкале Каприни

Table 1

The results of assessing the individual risk scale for the development of venous thromboembolic complications according to J. Caprini

Показатель	1-я подгруппа (низкий риск)		2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)		
	0	1	2	3	4	5
Риск развития ВТЭО, баллов	0	1	2	3	4	5
Количество обследуемых, <i>n</i>	48	21	85	31	14	4

нальных данных, его выполнение одобрено на заседании комитета по биомедицинской этике НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Всем обследуемым при поступлении проведена оценка индивидуального риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) по Каприни с поправкой на то, что пациенты являются больными терапевтического профиля (табл. 1). В зависимости от риска развития тромбозов были сформированы три подгруппы пациентов: с низким риском (группа сравнения, по шкале Каприни количество баллов ≤ 1 , $n = 69$), с умеренным риском (количество баллов = 2, $n = 85$) и с высоким риском (количество баллов > 3 , $n = 49$). При проведении теста выявлено, что пациенты группы сравнения имели низкий риск развития ВТЭО (количество баллов не превышало 0–1).

Среди параметров системы гемостаза выполнен гемолизат-агрегационный тест, исследована лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация, определены содержание фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина, протромбиновый индекс, другие показатели стандартными методами. Для исследования электрических, вязкоупругих характеристик клеток красной крови использовался диэлектрофорез в неоднородном переменном электрическом поле (взвеси эритроцитов получены из цельной венозной крови) [17]. Модельный расчет данных выполняли с помощью комплекса специальных программ CELLFIND, отклонение в воспроизводимости составило 7–12 %. Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISA определяли в сыворотке крови уровень ФНО- α и интерлейкина-6 (тест-системы BCM Diagnostics, США).

Количественное распределение признаков оценивали по методу Колмогорова – Смирнова. Если распределение соответствовало нормальному закону, определяли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m) и представляли в виде $M \pm m$, с оценкой достоверности различия параметров с помощью критерия Стьюдента, при отклонении от нормального

распределения использовали критерии Манна – Уитни, χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05. ROC-анализ с построением характеристических кривых использовали для оценки степени значимости параметров эритроцитов, гемостаза и для диагностики гемореологических нарушений и оценки риска их развития у пациентов с АГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Параметры гемостаза у пациентов с АГ с различным риском ВТЭО

Среди пациентов с АГ и умеренной и выраженной тяжестью гемореологических нарушений (риском развития ВТЭО) преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, ассоциированного с признаками диффузных заболеваний печени, нарушениями обмена пуринов, функции почек, признаками воспалительного процесса различной активности; большая часть пациентов имела факторы, предрасполагающие к развитию ВТЭО.

Анализ обследуемых групп (пациенты с АГ и контрольной группы), отличных по риску развития ВТЭО, показал их сопоставимость по полу и возрасту (табл. 2). При исследовании параметров общего анализа крови у пациентов различных подгрупп отмечено увеличение количества эритроцитов по мере нарастания риска ВТЭО (с достоверным отличием между группами с низким и высоким риском) при одновременном снижении среднего содержания гемоглобина в эритроците, величины цветового показателя, среднего корпускулярного объема эритроцитов и уменьшении относительной ширины распределения эритроцитов по объему (см. табл. 2). Длительность кровотечения у лиц с высоким риском ВТЭО оказалась несколько короче ($p > 0,05$). Содержание тромбоцитов было достоверно меньше в подгруппе умеренного риска ВТЭО по сравнению с подгруппой низкого риска, что, вероятно, связано с повышенным

Таблица 2

Параметры гемостаза в подгруппах больных АГ, различных по риску развития ВТЭО ($M \pm m$)

Table 2

Parameters of hemostasis in groups of patients with different risk of developing venous thromboembolic complications ($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа (низкий риск)	2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)	<i>p</i>
1	2	3	4	5
Возраст, лет	57,0 ± 1,47	63,9 ± 0,99	58,7 ± 1,63	$p_{1-2} = 0,102$ $p_{1-3} = 0,34$ $p_{2-3} = 0,205$
ЧСС, уд./мин	67,1 ± 2,35	66,6 ± 2,64	73,2 ± 1,68	$p_{1-2} = 0,896$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,038$
Нарушения ритма сердца, %	18,2	23,1	37,5	$p_{1-2} = 0,732$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,03$
Пол, % (мужчин/женщин)	34,6/64,5	31,7/68,3	36,2/63,8	$p_{1-2} = 0,282$ $p_{1-3} = 0,128$ $p_{2-3} = 0,266$
Максимальная свертывающая активность, %	99,26 ± 0,47	101,22 ± 0,62	104,73 ± 0,58	$p_{1-2} = 0,128$ $p_{1-3} = 0,074$ $p_{2-3} = 0,393$
Индекс инактивации тромбина	1,89 ± 0,18	2,02 ± 0,06	2,46 ± 0,04	$p_{1-2} = 0,158$ $p_{1-3} = 0,08$ $p_{2-3} = 0,224$
Протромбиновый индекс, %	98,83 ± 1,14	102,12 ± 1,27	107,5 ± 1,62	$p_{1-2} = 0,35$ $p_{1-3} = 0,063$ $p_{2-3} = 0,142$
Международное нормализованное отношение	1,03 ± 0,02	0,97 ± 0,01	0,95 ± 0,01	$p_{1-2} = 0,285$ $p_{1-3} = 0,071$ $p_{2-3} = 0,241$
Содержание растворимых комплексов мономеров фибрина, г/л	0,073 ± 0,003	0,102 ± 0,021	0,124 ± 0,025	$p_{1-2} = 0,078$ $p_{1-3} = 0,065$ $p_{2-3} = 0,084$
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	11,73 ± 0,90	15,38 ± 1,18	20,81 ± 2,69	$p_{1-2} = 0,072$ $p_{1-3} = 0,050$ $p_{2-3} = 0,069$
Содержание фибриногена, г/л	3,31 ± 0,09	4,42 ± 0,12	5,27 ± 0,16	$p_{1-2} = 0,291$ $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-3} = 0,210$
Активность антитромбина III, %	116,40 ± 2,47	104,35 ± 3,62	101,90 ± 2,61	$p_{1-2} = 0,336$ $p_{1-3} = 0,125$ $p_{2-3} = 0,450$
Содержание волчаночного антикоагулянта, усл. ед.	0,98 ± 0,02	1,04 ± 0,012	1,11 ± 0,01	$p_{1-2} = 0,184$ $p_{1-3} = 0,050$ $p_{2-3} = 0,084$
Содержание эритроцитов, × 10 ¹² /л	4,53 ± 0,07	4,64 ± 0,05	4,74 ± 0,06	$p_{1-2} = 0,182$ $p_{1-3} = 0,024$ $p_{2-3} = 0,190$
Содержание гемоглобина, г/л	138,62 ± 1,88	139,54 ± 1,48	141,45 ± 2,00	$p_{1-2} = 0,698$ $p_{1-3} = 0,306$ $p_{2-3} = 0,443$
Цветовой показатель	0,930 ± 0,005	0,906 ± 0,007	0,905 ± 0,008	$p_{1-2} = 0,009$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,907$

Окончание табл. 2
The end of the tabl. 2

1	2	3	4	5
Скорость осаждения эритроцитов, мм/ч	14,71 ± 1,31	15,72 ± 0,97	16,06 ± 1,29	$p_{1-2} = 0,531$ $p_{1-3} = 0,465$ $p_{2-3} = 0,832$
Содержание тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	217,56 ± 5,51	203,17 ± 4,77	210,96 ± 5,48	$p_{1-2} = 0,049$ $p_{1-3} = 0,396$ $p_{2-3} = 0,287$
Содержание лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	6,04 ± 0,18	6,22 ± 0,20	6,21 ± 0,20	$p_{1-2} = 0,495$ $p_{1-3} = 0,530$ $p_{2-3} = 0,969$
Продолжительность кровотечения, мин	2,13 ± 0,13	2,07 ± 0,09	1,91 ± 0,06	$p_{1-2} = 0,676$ $p_{1-3} = 0,091$ $p_{2-3} = 0,183$
Скорость свертывания, мин	4,64 ± 0,13	4,63 ± 0,11	4,69 ± 0,25	$p_{1-2} = 0,968$ $p_{1-3} = 0,845$ $p_{2-3} = 0,803$
Гематокрит, %	42,26 ± 0,54	42,78 ± 0,45	43,31 ± 0,59	$p_{1-2} = 0,466$ $p_{1-3} = 0,199$ $p_{2-3} = 0,479$
Средний корпускулярный объем эритроцита, фл	94,52 ± 0,62	92,66 ± 0,54	91,36 ± 0,71	$p_{1-2} = 0,025$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,149$
Содержание гемоглобина в эритроците, пг	30,84 ± 0,29	30,14 ± 0,27	29,84 ± 0,31	$p_{1-2} = 0,086$ $p_{1-3} = 0,021$ $p_{2-3} = 0,479$
Концентрация гемоглобина, г/л	326,71 ± 2,28	325,62 ± 1,88	326,10 ± 2,00	$p_{1-2} = 0,711$ $p_{1-3} = 0,841$ $p_{2-3} = 0,863$
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-CV), %	14,04 ± 0,09	14,25 ± 0,11	14,26 ± 0,10	$p_{1-2} = 0,147$ $p_{1-3} = 0,102$ $p_{2-3} = 0,962$
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW-SD), фл	51,33 ± 0,56	50,44 ± 0,24	49,6 ± 0,42	$p_{1-2} = 0,126$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} = 0,068$

потреблением клеток в условиях активации клеточного гемостаза (количество тромбоцитов находилось в пределах референтных границ).

Исследование показателей гемостаза выявило ускорение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации по мере нарастания риска ВТЭО (см. табл. 2). Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация является отражением суммарного ответа клеток крови, ускорение ее подтверждает наличие клинически значимого риска развития ВТЭО [18]. Достоверные различия в подгруппах с низким и высоким риском также выявлены в содержании фибриногена и скорости Хагеман-зависимого фибринолиза (см. табл. 2). Большинство показателей гемостаза продемонстрировало тенденцию к активации, но достоверных различий в подгруппах не достигли: агрегация тромбоцитов, длительность кровотечения, свер-

тывающая активность по внешнему и внутреннему механизму свертывания, активность анти-тромбина III, в том числе уровень растворимых комплексов фибрин-мономеров, являющийся непосредственным показателем тромбообразования [19, 20]. Содержание волчаночного антикоагулянта оказалось достоверно больше в подгруппе высокого риска ВТЭО, чем в подгруппе низкого риска (см. табл. 2).

Таким образом, показатели гемостаза отражали тенденцию к активации, но достоверные различия отмечены лишь в активности лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации XIII-зависимого фибринолиза, содержании фибриногена, волчаночного антикоагулянта, что создает предпосылки для развития внутрисосудистых нарушений, но не выявляет определяющих звеньев риска тромбообразования.

Содержание маркеров воспаления у пациентов с АГ и различным риском ВТЭО

При изучении маркеров воспаления у пациентов различных подгрупп по мере нарастания риска ВТЭО выявлена тенденция к повышению уровня интерлейкина-6, но статистически значимых различий не обнаружено, по концентрации ФНО- α подгруппы не различались. По данным литературы, высокий уровень исследуемых цитокинов ассоциируются с АГ [10–15]. В нашем случае в группу сравнения были включены пациенты как без АГ, так и с ее наличием, но с низким риском развития ВТЭО. Вероятно, поэтому разница между подгруппами не была значимой. Таким образом, исследование уровней воспалительных маркеров не показало значимых отличий в подгруппах с различным риском ВТЭО (табл. 3).

Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов у пациентов с АГ и различным риском ВТЭО

Анализ параметров эритроцитов выявил повышение количества сфероцитарных форм при снижении числа дискоцитарных в подгруппах по мере нарастания риска ВТЭО (табл. 4). У пациентов с высоким риском ВТЭО отмечен меньший диаметр клеток с измененной бугристой поверхностью, с более низким поверхностным зарядом, что отражают достоверно сниженные дипольный момент, скорость движения эритроцитов к электродам. Повышение риска ВТЭО сопровождалось уменьшением деформируемости эритроцитов на высоких частотах на фоне увеличения обобщенных показателей вязкости и жесткости (см. табл. 4). Снижение емкости мембран в сочетании с нарастанием электро-

Таблица 3

Содержание маркеров воспаления в подгруппах больных АГ, различных по риску развития ВТЭО ($M \pm m$)

Table 3

Indicators of the studied markers of inflammation in patients with arterial hypertension with different risk of venous thromboembolic complications ($M \pm m$)

Содержание цитокина, пг/мл	1-я подгруппа (низкий риск)	2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)	<i>p</i>
ФНО- α	2,0 \pm 0,4	2,44 \pm 0,08	2,49 \pm 0,1	$p_{1-2} = 0,247$ $p_{1-3} = 0,458$ $p_{2-3} = 0,305$
Интерлейкин-6	5,32 \pm 1,9	6,29 \pm 1,5	7,02 \pm 2,7	$p_{1-2} = 0,231$ $p_{1-3} = 0,099$ $p_{2-3} = 0,422$

Таблица 4

Электрические, вязкоупругие параметры клеток красной крови в подгруппах больных АГ, различных по риску развития ВТЭО ($M \pm m$)

Table 4

Electrical, viscoelastic parameters of red blood cells in patients with arterial hypertension with varying degrees of risk of hemorheological disorders ($M \pm m$)

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	1-я подгруппа (низкий риск)	2-я подгруппа (средний риск)	3-я подгруппа (высокий риск)	<i>p</i>
1	2	3	4	5
Диаметр, мкм	7,49 \pm 0,01	7,47 \pm 0,008	7,42 \pm 0,009	$p_{1-2} = 0,028$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Амплитуда деформации на частоте 10 ⁶ Гц, м	(7,20 \pm 0,17) $\times 10^{-6}$	(6,21 \pm 0,08) $\times 10^{-6}$	(5,71 \pm 0,08) $\times 10^{-6}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Степень деформации на частоте 5 $\times 10^5$ Гц (%)	61,7 \pm 3,11	43,6 \pm 1,64	34,48 \pm 1,56	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$

Окончание табл. 4
The end of the tabl. 4

1	2	3	4	5
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	$(7,5 \pm 0,26) \times 10^{-6}$	$(9,19 \pm 0,13) \times 10^{-6}$	$(9,73 \pm 0,09) \times 10^{-6}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
Обобщенный показатель вязкости, Па × с	$0,61 \pm 0,014$	$0,71 \pm 0,007$	$0,75 \pm 0,005$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Электропроводность мембран, См/м	$(6,09 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	$(7,06 \pm 0,15) \times 10^{-5}$	$(7,88 \pm 0,21) \times 10^{-5}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,020$
Емкость, Ф	$(5,56 \pm 0,28) \times 10^{-14}$	$(4,29 \pm 0,28) \times 10^{-14}$	$(3,21 \pm 0,33) \times 10^{-14}$	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,016$
Скорость движения к электродам, мкм/с	$6,04 \pm 0,23$	$4,61 \pm 0,013$	$3,95 \pm 0,16$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,002$
Положение равновесной частоты, Гц	$(7,8 \pm 1,1) \times 10^5$	$(10,6 \pm 1,4) \times 10^5$	$(14,5 \pm 2,5) \times 10^5$	$p_{1-2} = 0,120$ $p_{1-3} = 0,008$ $p_{2-3} = 0,145$
Дипольный момент, Кл × м	$(11,2 \pm 0,21) \times 10^{-22}$	$(8,74 \pm 0,33) \times 10^{-22}$	$(5,27 \pm 0,42) \times 10^{-22}$	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Доля сфероцитов, %	19	28	32	$p_{1-2} = 0,133$ $p_{1-3} = 0,035$ $p_{2-3} = 0,892$
Доля дискоцитов %	50	57	17	$p_{1-2} = 0,072$ $p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-3} = 0,0000$
Уровень деформации эритроцитов, количество пациентов: низкий (<1/2N) средний (>1/2N и <2/3N) умеренно сниженный (>2/3N и <N) высокий (~N)	11 15 12 31	10 50 19 6	23 18 8 0	$p_{1-2} = 0,0000$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0000$
Поляризуемость при 10^6 Гц, м ³	$(0,541 \pm 0,016) \times 10^{-15}$	$(0,462 \pm 0,004) \times 10^{-15}$	$(0,440 \pm 0,004) \times 10^{-15}$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,002$
Индекс деструкции на 10^6 Гц, %	$2,36 \pm 0,9$	$2,45 \pm 0,21$	$3,1 \pm 0,2$	$p_{1-2} = 0,927$ $p_{1-3} = 0,464$ $p_{2-3} = 0,107$
Индекс деструкции на 5×10^5 Гц, %	$2,64 \pm 0,16$	$3,89 \pm 0,73$	$4,58 \pm 1,28$	$p_{1-2} = 0,136$ $p_{1-3} = 0,177$ $p_{2-3} = 0,651$
Индекс деструкции на 10^5 Гц, %	$2,77 \pm 0,84$	$2,78 \pm 0,56$	$3,74 \pm 1,36$	$p_{1-2} = 0,720$ $p_{1-3} = 0,562$ $p_{2-3} = 0,531$
Индекс деструкции на 5×10^4 Гц, %	$3,34 \pm 1,09$	$3,82 \pm 0,15$	$5,3 \pm 0,21$	$p_{1-2} = 0,771$ $p_{1-3} = 0,506$ $p_{2-3} = 0,670$
Индекс агрегации, усл. ед.	$0,59 \pm 0,006$	$0,63 \pm 0,004$	$0,65 \pm 0,005$	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,130$

Примечание. Дипольный момент рассчитывали при напряженности переменного электрического поля $8,85 \times 10^{-12}$ Ф/м.

проводности, смещением положения равновесной частоты в высокочастотный диапазон от подгруппы с низким риском ВТЭО к подгруппе с высоким риском свидетельствует о наличии выраженных изменений структуры мембран эритроцитов [17]. Более «жесткие» клетки у пациентов с повышенным риском развития тромбозов отличались статистически значимо меньшей поляризуемостью эритроцитов, которая отражает их резистентность (см. табл. 4). Эти клетки оказались более склонны к гемолизу на различных частотах ($p > 0,05$), образованию агрегатов ($p < 0,0001$).

Таким образом, в подгруппах пациентов с умеренным и высоким риском ВТЭО отмечено преобладание эритроцитов с низким уровнем деформации, поверхностного заряда, склонных

к деструкции и к образованию агрегатов, что создает предпосылки для развития микроциркуляторных нарушений.

Анализ параметров эритроцитов в прогнозировании риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических сдвигов у больных АГ

У пациентов с АГ проанализированы показатели эритроцитов с целью установления степени тяжести гемореологических нарушений с помощью построения ROC-кривых (табл. 5, рисунок). При выполнении анализа принимали непараметрическое предположение об определении нулевой гипотезы: площадь (истинное значение) = 0,5, доверительный интервал (асимптотический) = 95 %.

Таблица 5

Результаты анализа характеристических ROC-кривых параметров клеток красной крови у пациентов с АГ по прогнозированию риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических нарушений

Table 5

Results of the analysis of characteristic curves ROC of parameters of red blood cells in patients with arterial hypertension for predicting the risk of VTEC development, the severity of hemorheological disorders

Показатель эритроцитов	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95%-й доверительный интервал		Специфичность, %	Чувствительность, %
				нижняя граница	верхняя граница		
Поляризуемость при 10^6 Гц, $m^3 (\times 10^{-15})$	0,750	0,039	0,000	0,673	0,827	91,8	98,6
Скорость движения к электродам, мкм/с	0,746	0,04	0,000	0,668	0,824	87,3	94,2
Степень деформации при 5×10^5 Гц, %	0,733	0,042	0,000	0,65	0,816	98,5	98,6
Электропроводность, См/м	0,730	0,040	0,000	0,651	0,810	99,3	98,6
Обобщенный показатель вязкости, Па \times с	0,729	0,041	0,000	0,648	0,810	90,3	97,1
Eg индекс агрегации, усл. ед.	0,716	0,042	0,000	0,633	0,799	97,0	98,6
Градации по степени деформации на всех частотах	0,716	0,042	0,000	0,633	0,799	75,4	84,1
Обобщенный показатель жесткости, Н/м	0,714	0,043	0,000	0,629	0,799	97,8	98,6
Амплитуда деформации при 10^6 Гц, м	0,711	0,043	0,000	0,627	0,795	99,3	98,6
Емкость, Ф	0,693	0,039	0,000	0,616	0,771	96,3	98,6
Диаметр, мкм	0,677	0,046	0,000	0,587	0,766	94,0	94,2
Характер поверхности, усл. ед.	0,618	0,041	0,006	0,538	0,698	48,9	72,5
Преобладающая форма, %	0,586	0,042	0,044	0,505	0,668	55,2	72,5
Положение равновесной частоты, Гц	0,543	0,041	0,311	0,463	0,624	74,6	91,3

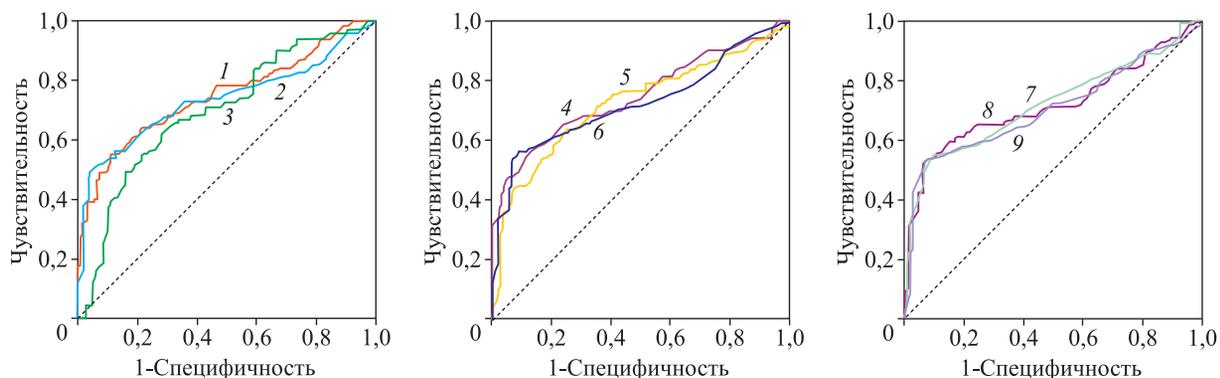


Рис. 1. ROC-кривые для оценки параметров эритроцитов в прогнозировании риска развития ВТЭО, тяжести гемореологических нарушений у пациентов с АГ: 1 – поляризуемость при 10^6 Гц (AUC = 0,750); 2 – степень деформации при 5×10^5 Гц (AUC = 0,733); 3 – емкость клеток (AUC = 0,693); 4 – скорость движения к электродам (AUC = 0,746); 5 – электропроводность (AUC = 0,730); 6 – показатель вязкости (обобщенный) (AUC = 0,729); 7 – индекс агрегации (AUC = 0,716); 8 – показатель жесткости (обобщенный) (AUC = 0,714); 9 – амплитуда деформации при 10^6 Гц (AUC = 0,711)

Fig. 1. ROC curves for evaluating the parameters of erythrocytes in predicting the risk of VTEC development, the severity of hemorheological disorders in patients with arterial hypertension. Parameters of erythrocytes: 1 – polarizability at 10^6 Hz (AUC = 0.750); 2 – degree of deformation at 5×10^5 Hz (AUC = 0.733); 3 – cell capacity (AUC = 0.693), 4 – speed of cell movement to the electrodes (AUC = 0.746); 5 – electrical conductivity (AUC = 0.730); 6 – viscosity index (summerized) (AUC = 0.729); 7 – aggregation index (AUC = 0.716); 8 – rigidity index (summerized) (AUC = 0.714); 9 – deformation amplitude at 10^6 Hz (AUC = 0.711)

Из табл. 5 видно, что более точно прогноз степени тяжести гемореологических нарушений (различение умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечивается такими показателями электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, как поляризуемость эритроцитов на частоте 10^6 Гц, скорость движения к электродам, степень деформации на частоте 5×10^5 Гц, электропроводность мембран, показатель вязкости (обобщенный), индекс агрегации, градации по степени деформации на всех частотах, показатель жесткости (обобщенный), амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц, емкость клеток. При этом показатель специфичности для различных показателей эритроцитов составляет 75,4–99,3 %, а чувствительности – 84,1–98,6 %. Несколько меньше оказалась точность определения риска развития ВТЭО по таким параметрам, как диаметр эритроцита, характер поверхности эритроцитов, преобладающая форма эритроцитов, положение равновесной частоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование параметров гемостаза, маркеров воспаления, электрических, вязкоупругих показателей эритроцитов для оценки степени тяжести гемореологических нарушений у пациентов с АГ позволяет заключить следующее.

1. Анализ показателей системы гемостаза по мере увеличения риска ВТЭО выявил ускорение лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации, повышение уровня фибриногена и снижение активности XIIa-зависимого фибринолиза, что создает предпосылки для реологических нарушений.

2. Анализ маркеров воспаления показал, что по мере увеличения риска ВТЭО не выявлено статистически значимых изменений уровней ФНО- α и интерлейкина-6, хотя для последнего отмечена тенденция к увеличению его концентрации в крови, что требует дополнительных исследований.

3. Большая часть электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов достоверно отличалась у пациентов с различной тяжестью гемореологических нарушений.

4. Наиболее точное прогнозирование результата по степени тяжести гемореологических нарушений (различение умеренных и выраженных нарушений от легких) обеспечено такими показателями эритроцитов, как поляризуемость на частоте 10^6 Гц (AUC = 0,750), скорость движения к электродам (AUC = 0,746), степень деформируемости на частоте 5×10^5 Гц (AUC = 0,733), электропроводность мембран (AUC = 0,730), обобщенный показатель вязкости (AUC = 0,729), индекс агрегации

(AUC = 0,716), градации по степени деформации на высоких частотах (AUC = 0,716), обобщенный показатель жесткости (AUC = 0,714), амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц (AUC = 0,711), емкость (AUC = 0,693); показатель специфичности для различных параметров эритроцитов составляет от 75,4 до 99,3 %, чувствительности – от 84,1 до 98,6 %.

5. Точное дискриминирование степени тяжести реологических нарушений (легкие, умеренные или выраженные) и риска развития ВТЭО (низкий, умеренный или высокий) обеспечивает совокупность амплитуды деформации эритроцитов на высоких частотах, обобщенного показателя вязкости, величины дипольного момента, емкости мембран, электропроводности, скорости движения клеток к электродам и индекса агрегации.

Высокодостоверные сильные связи степени тяжести гемореологических сдвигов с показателями эритроцитов подтверждают значимость данных параметров клеток красной крови в развитии микроциркуляторных нарушений [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков А.Г., Михайлова Е.В., Муратов С.В., Карпенко В.Я. Особенности гемодинамических, реологических и биоэнергетических показателей у метеочувствительных больных с артериальной гипертензией. *Вестн. РУДН. Сер.: медицина*, 2017; 4 (21): 425–431. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-4-425-431
Zhukov A.G., Mikhailova E.V., Muratov S.V., Karpenko V.Y. Specific features of the hemodynamic, rheological and bioenergetics indicators in weather-sensitive patients with the arterial hypertension. *RUDN Journal of Medicine*, 2017; 4 (21): 425–431. (In Russ.)
2. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Nosarev A.V., Shamanaev A.Y., Sidekhmenova A.V., Anfinogenova Y., Anishchenko A.M., Pushkina E.V. Relationship between arterial blood pressure and blood viscosity in spontaneously hypertensive rats treated with pentoxifylline. *Biorheology*, 2016; 2 (53): 93–107.
3. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиев Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*, 2010; 3 (7): 5–26. doi: 10.26442/SG28874
Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii (Rekomendatsii Rossiyskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii i Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov). *Systemic Hypertension*, 2010; 3 (7): 5–26. (In Russ.)
4. Deterich J.A. Simple chronic transfusion therapy, a crucial therapeutic option for sickle cell disease, improves but does not normalize blood rheology: What should be our goals for transfusion therapy? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2018; 68 (2-3): 173–186. doi: 10.3233/CH-189006
5. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Фиксированная комбинация лизиноприл + амлодипин + розувастатин: перспективы применения у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей дислипидемией. *Терапевт. арх.*, 2017; (12): 133–140. doi: 10.17116/terarkh20178912133-140
Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchii K.K. A fixed-dose lisinopril + amlodipine + rosuvastatin combination: prospects for its use in patients with hypertension and concomitant dyslipidemia. *Terapevt. Arkh.*, 2017; 12 (89): 133–40. (In Russ.)
6. Шилов А.М., Князева С.А., Дулаева М.С. Кардиоселективные β -адреноблокаторы (бисопролол) при лечении ХСН в практике врача первичного звена здравоохранения. *РМЖ*, 2015; (10): 565.
Shilov A.M., Knyazev S.A., Dulaeva M.S. Cardioselective β -blockers (bisoprolol) in the treatment of CHF in the practice of a primary care physician. *RMJ*, 2015; 10: 565. (In Russ.)
7. Ovchan H.O., Khomenko V.M., Andrushko I.I. et al. Experience and comparison of antihypertensive effect of ACE inhibitor spirapril and calcium antagonist amlodipine standard and chronotherapeutic prescription mode. *Wiad. Lek.*, 2017; 4 (70): 721–724.
8. Caprini J.A. Chapter 41 – Thrombotic risk assessment: A hybrid approach. In: *The Vein Book*. Ed. J.J. Bergan. Acad. Press, 2007. P. 359–367. doi:10.1016/B978-012369515-4/50044-2
9. Park Ch.S., Kim H.Y., Park H.-J. et al. Association between the JNC 7 classification of the stages of systolic hypertension and inflammatory cardiovascular risk factors. *Korean Circ. J.*, 2007; 37: 623–629. doi: 10.4070/kcj.2007.37.12.623
10. Luther J.M., Gainer J.V., Murphey L.J. et al. Angiotensin II induces interleukin-6 in humans through a mineralocorticoid receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 2006; 48 (6): 1050–1057. doi: 10.1161/01.HYP.0000248135.97380.76
11. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N., Ridker P.M. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, 2001; 38: 399–403. doi: 10.1161/01.hyp.38.3.399
12. Coles B., Fielding C.A., Rose-John S. et al. Classic interleukin-6 receptor signaling and interleukin-6 trans-signaling differentially control angiotensin II-dependent hypertension, cardiac signal transducer and activator of transcription-3 activation, and vascular hypertrophy *in vivo*. *Am. J. Pathol.*, 2007; 171: 315–325. doi: 10.2353/ajpath.2007.061078
13. Zhang W., Wang W., Yu H. et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension*, 2012; 59 (1): 136–144. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173328.
14. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.*, 2007; 204 (10): 2449–2460. doi: 10.1084/jem.20070657
15. Huang B., Cheng Y., Usa K. et al. Renal tumor necrosis factor α contributes to hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 21960. doi: 10.1038/srep21960

16. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*, 2010; 2: 37.
Saveliev V.S., Chasov E.I., Gusev E.I., Kirienko A.I. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologia*. 2010; 2: 37. (In Russ.)
17. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурьманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов Ф.С., Сергеев А.Н., Буряк Г.А., Курилович С.А., Громов А.А. Диелектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011. 172 с.
Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G., Medvedev A.A., Safatov A.S., Sergeev A.N., Buryak G.A., Kurilovich S.A., Gromov A.A. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. Novosibirsk: Publishing «Tsaris», 2011. P. 172. (In Russ.)
18. Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Т. III. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории. М.: Лабпресс, 2000. 384 с.
Menshikov V.V. Clinical laboratory analytics. Vol. III. Private analytical technology in clinical laboratory. Moscow: Labpress, 2000. P. 384. (In Russ.)
19. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 828 с.
Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in health and disease. Chita: Express Publishing, 2010. P. 828. (In Russ.)
20. Кручинина М.В., Громов А.А., Генералов В.М. Лабораторный контроль первичного гемостаза: учеб.-метод. пособие. Новосибирск: Гросс-Мастер, 2017. 149 с.
Kruchinina M.V., Gromov A.A., Generalov V.M. Laboratory control of primary hemostasis. Tutorial. Novosibirsk: Gross-master, 2017. 149 p. (In Russ.)
21. Litvinov R.I., Weisel J.W. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. *ISBT Sci. Ser.*, 2017; 12 (1): 176–183. doi: 10.1111/voxs.12331

Сведения об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, НГМУ, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры ИПЭ, НГТУ, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; доцент, НГМУ, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Андрей Александрович Громов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Владимир Арвитович Баум, врач Центра медицинской профилактики

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, leading researcher of the laboratory of gastroenterology, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; associate professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, FSBEI HE NSMU, Novosibirsk, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biology sciences, head of laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; professor of the chair of engineering problems of ecology, Novosibirsk State Technical University, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Yana V. Polonskaya, doctor of biology sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; FSBEI HE NSMU, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Andrey A. Gromov, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Vladimir A. Baum, doctor of the Center for Medical Prevention, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Статья поступила 12.09.2021

Принята к печати 28.09.2021

Received 12.09.2021

Accepted 28.09.2021

