

УДК 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

© Е.В. Крюков, А.Н. Кучмин, Е.П. Уманская, М.Б. Нагорный, А.А. Шевелев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Нарушения в системе коагуляции крови занимают важное место в континууме формирования патологических изменений системы кровообращения при сахарном диабете. Факторы, их обуславливающие, это гипергликемия, дефицит инсулина, инсулинорезистентность, дислипидемия, оксидативный стресс. Наиболее значимые изменения наблюдаются в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза. Для сахарного диабета характерны морфологические и функциональные изменения в эндотелии сосудов. Увеличивается активность тромбоцитов, что проявляется высоким уровнем их спонтанной агрегации и повышенной чувствительностью к действию активирующих факторов. Роль в нарушении гемостаза играет повышение активности фактора фон Виллебранда, отражающее повреждение эндотелиальных клеток. Для сахарного диабета характерно увеличение активности плазменных факторов свертывания (I, II, III, VII, VIII, IX, XI, XII и XIII), активация калликреин-кининовой системы. В ряде случаев это коррелирует с развитием осложнений сахарного диабета. Наиболее значимыми нарушениями в системе подавления коагуляционных свойств являются уменьшение активности антитромбина III, снижение интенсивности формирования тромбин-антитромбиновых комплексов наряду с уменьшением содержания тромбомодулина и протейна С. При сахарном диабете происходит снижение фибринолиза, обусловленное уменьшением действия тканевого активатора плазминогена наряду с увеличением содержания ингибитора активатора плазминогена. Возможности медикаментозной коррекции гиперкоагуляции при сахарном диабете заключаются в том числе и в достижении гликемического контроля с помощью сахароснижающих средств и устранении дислипидемии путем гиполипидемической терапии. Наиболее хорошо изученным сахароснижающим препаратом, улучшающим состояние свертывающей системы крови, является метформин. На систему гемостаза у больных сахарным диабетом положительно влияют статины как за счет прямого гиполипидемического эффекта, так и за счет улучшения эндотелиальной функции и повышения фибринолиза.

Ключевые слова: сахарный диабет; тромбоциты; плазменные факторы свертывания; ингибирование коагуляции; фибринолиз; гликемический контроль; дислипидемия; метформин; статины.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Кучмин А.Н., Уманская Е.П., Нагорный М.Б., Шевелев А.А. Основные патогенетические механизмы гиперкоагуляции при сахарном диабете и возможности ее медикаментозной коррекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 165–173. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

THE MAIN PATHOGENETIC MECHANISMS OF HYPERCOAGULATION IN DIABETES AND THE POSSIBILITY OF ITS DRUG CORRECTION

© E.V. Krukov, E.P. Umanskaya, A.N. Kuchmin, M.B. Nagorny, A.A. Shevelev

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Disorders in the blood coagulation system play an important role in the development of cardiovascular pathology in diabetes. Factors that cause them are hyperglycemia, insulin deficiency, insulin resistance, dyslipidemia, oxidative stress. The most significant changes are observed in the vascular-platelet link of hemostasis. Diabetes is characterized by morphological and functional changes in the endothelium of blood vessels. The activity of platelets increases, which is manifested by their high level of spontaneous aggregation and increased sensitivity to the action of activating factors. The role in the disturbance of hemostasis is played by increasing the activity of the von Willebrand factor, reflecting damage to endothelial cells. Diabetes is characterized by an increase in the activity of plasma clotting factors (I, II, III, VII, VIII, IX, XI, XII and XIII), activation of the callicrein-kinin system. In some cases, this correlates with the development of complications of diabetes. Characteristic disorders in the coagulation inhibition system are a decrease in the activity of antithrombin III, reduced formation of thrombin-antithrombin complexes, reduction of thrombomodulin and protein C. In diabetes, there is a decrease in fibrinolysis, due to a decrease in the expression of tissue activator plasminogen and an increase in the level of the inhibitor of the activator plasminogen. The possibilities of drug correction of hypercoagulation factors in diabetes are to achieve glycemic control with sugar-reducing drugs and elimination of dyslipidemia through hypolipidemic therapy. The most well-studied sugar-lowering drug that improves the state of the blood clotting system is metformin. The system of hemostasis in diabetic patients is positively affected by statins both due to the direct hypolipidemic effect, and by improving endothelial function and increasing fibrinolysis.

Keywords: diabetes mellitus; platelets; plasma clotting factors; inhibition of coagulation; fibrinolysis; glycemic control; dyslipidemia; metformin; statins.

To cite this article:

Krukov EV, Umanskaya EP, Kuchmin AN, Nagorny MB, Shevelev AA. The main pathogenetic mechanisms of hypercoagulation in diabetes and the possibility of its drug correction. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):165–173. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma.64995>

Received: 09.04.2021

Accepted: 15.05.2021

Published: 20.06.2021

Дисфункция взаимодействия свертывающей и противосвертывающей систем крови на фоне нарушения обмена веществ считаются важнейшими компонентами прогрессирования симптомов нарушения функции системы кровообращения при сахарном диабете (СД) [1]. Согласно представленным результатам исследований, выполненных ведущими специалистами Европейского общества кардиологов по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, у больных СД отмечается значительное, более чем вдвое, увеличение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): прогрессирование симптомов ишемической болезни сердца, рост числа ишемического инсульта, сердечно-сосудистых исходов независимо от других факторов риска [2].

Наиболее частой причиной неблагоприятных ССО при СД являются атеротромботические процессы, 75% которых развивается в бассейне венечных артерий, остальные 25% составляют цереброваскулярные и периферические тромбозы [3]. Образование микротромбов в сосудах микроциркуляторного русла миокарда при СД играет существенную роль в прогрессировании сердечной недостаточности [4]. Наиболее значимые изменения системы свертывания крови у больных СД наблюдаются в сосудисто-тромбоцитарном звене. Нарушения в системе гемостаза прогрессируют с возрастом больных [5].

При СД в эндотелии сосудов происходят морфологические и, как следствие, функциональные изменения. В результате хронической гипергликемии запускается механизм повреждения белков интимы и протеогликанов базальной мембраны сосудов по типу их неферментативного гликозилирования, что лежит в основе формирования и последующего прогрессирования ангиодисфункции. Доказана зависимость между уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у больных СД и развитием у них эндотелиально-тромбоцитарной дисфункции [6].

В результате стойкого стимулирующего влияния продуктов гликации на синтез молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, интерлейкина 1, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α , ростовых факторов развивается пролиферация гладкомышечных клеток, происходит увеличение содержания молекул коллагена I и IV типа, дополнительно образуются комплексы фибронектина и протеогликанов, отмечается уменьшение регенераторных возможностей клеток эндотелия. Формирование дисфункции клеток эндотелия, моноцитов и макрофагов запускают каскад физико-химических реакций, результатом которых является увеличение синтеза и активности тромбопластина, играющего принципиальную роль в развитии атерогенеза и атеротромботических процессов [7].

Окисление глюкозы в стенке сосудов в условиях гипергликемии и подавления активности ферментов гликолиза происходит альтернативными путями,

результатом чего является оксидативный стресс. Образующийся в результате супероксид-анион, взаимодействуя с окисью азота (NO), в конечном итоге ингибирует ее физиологическую активность, а образующийся пероксинитрит оказывает прямое повреждающее действие на дезоксирибонуклеиновую кислоту. В результате увеличивается ферментативная активность полиаденозиндифосфат-рибоза-полимераза — важного нуклеарного фермента, что сопровождается закономерным уменьшением содержания никотинамидадениндинуклеотида внутри клеток, замедлением гликолиза, снижением синтеза аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и, в конечном итоге, приводит к развитию и последующему усугублению проявлений дисфункции эндотелия [7]. Доказано, что именно при СД гликозилирование антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза и глутатион, приводит к их инактивации, что тоже является дополнительным и важным фактором, приводящим к эндотелиальной дисфункции [8].

Различия в выраженности эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих СД 2-го типа (СД2), по сравнению с больными СД 1-го типа (СД1) при одинаково эффективном контроле уровня гликемии характеризуются преобладанием нарушений функции эндотелия в группе больных, страдающих СД2. При этом жесткий и эффективный контроль за уровнем гликемии сопряжен с качественным улучшением состояния эндотелия при СД1, а при СД2 выраженность эндотелиальной дисфункции остается почти неизменной [9]. Не исключено, что эта разница обусловлена связанной с СД2 инсулинорезистентностью, при которой происходит увеличение содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), окисленных в результате гипергликемии. Установлено, что окисленные ЛПНП оказывают на эндотелий сосудов цитотоксическое действие [10].

Для СД характерно повышение активности тромбоцитов, этому способствуют гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, дефицит инсулина или инсулинорезистентность, дислипидемия, оксидативный стресс, воспаление [8].

Длительная гипергликемия на фоне абсолютного дефицита инсулина и развившейся инсулинорезистентности в сочетании с эндотелальной дисфункцией, нарушениями липидного обмена, воспалительными процессами и оксидативным стрессом запускают каскад реакций, приводящих к увеличению агрегационных свойств тромбоцитов.

Стойкая гипергликемия сопровождается процессами ускорения мегакариоцитопоэза, что приводит к появлению в крови больных СД крупных, «молодых» тромбоцитов, обладающих повышенной способностью к агрегации [11]. Усилению агрегационных свойств тромбоцитов способствует повышение в них анаэробного гликолиза [12].

Гликозилирование белков на поверхности тромбоцитов, протекающее без участия ферментов, которое

является ключевым механизмом повреждения тканей при СД, приводит к росту выраженности экспрессии белков гликопротеинов (GP) Ib и IIb/IIIa, обеспечивающих адгезивные и агрегационные свойства. Имеется корреляция между уровнем экспрессии гликопротеинов Ib и IIb/IIIa и содержанием HbA1c [13].

Повышение уровня GP Ib и GP IIb/IIIa приводит к усилению спонтанной агрегации тромбоцитов [14]. В многоцентровом проспективном исследовании NAPARG [15] в группе больных СД2-го типа по сравнению с больными контрольной группы без СД выявлен более высокий уровень спонтанной агрегации тромбоцитов, что ассоциировалось с высоким риском сосудистых окклюзий.

Уровень инсулина в крови определяет степень чувствительности рецепторов тромбоцитов к действию ряда факторов, стимулирующих агрегацию: тромбина, коллагена, АДФ, адреналина, серотонина, простагландинов G2 и H2, арахидоновой кислоты, тромбосана A2 и др. При этом один из важнейших внутриклеточных механизмов влияния инсулина на тромбоцитарную активность заключается в ингибировании выхода Ca^{2+} в цитозоль из клетки, что приводит к уменьшению степени выраженности агонист-стимулированной агрегации [16].

Недостаточное поступление инсулина в тромбоциты при СД вследствие абсолютного дефицита инсулина или инсулинорезистентности приводит к их повышенной реакции на активирующие факторы [8].

Влияние нарушений в липидном составе крови при СД на изменение агрегационной активности тромбоцитов доказано рядом исследований [2]. При сочетании СД2, абдоминального ожирения, гипертензии, развитие дислипидемии, как правило, характеризуется ростом уровня триглицеридов в составе липидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Содержание ХС ЛПВП у больных СД меняется незначительно, однако возрастает доля гликированных ЛПВП, которые, связываясь с мембраной тромбоцитов, модифицируют ее свойства, повышая чувствительность тромбоцитов к эпинефрину, АДФ и молекулам коллагена.

Е.В. Мороз и др. [17] выявили стойкую взаимосвязь между уровнем коллаген-стимулируемой агрегации тромбоцитов и содержанием ХС крови. В результате формирования комплекса тромбоцитов с ЛПВП при условии достаточной тромбоцитарной адгезии на местах локального сосудистого повреждения создаются условия для активации поступления ХС в сосудистую стенку по типу насыщения.

В результате нарушения липидного обмена в активированных тромбоцитах увеличивается продукция тромбосана A2, что стимулирует активацию новых тромбоцитов и их агрегационную активность [18].

Способность адгезии тромбоцитов к участкам с поврежденным сосудистым эндотелием опосредуется функционально важным компонентом тромбоцитарного

гемостаза — гликопротеином плазмы крови фактором фон Виллебранда. Доказано, что он взаимодействует с белками гликопротеинов Ib и Ia, расположенными на поверхности тромбоцита, а также участвует в межтромбоцитарном взаимодействии через процесс связывания гликопротеинов IIb/IIIa. К росту смертности от ССО может приводить влияние комплексного механизма, включающего прогрессирующее повреждение клеток эндотелия сосудов и хроническую гипергликемию на фоне повышения функции фактора фон Виллебранда [19].

Наряду с этим доказано, что у больных с различным стажем СД по сравнению со здоровыми лицами увеличено количество активированных тромбоцитов. При улучшении гликемического контроля количество активированных форм тромбоцитов оставалось высоким [20].

Кроме изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, у больных СД меняется активность плазменных факторов свертывания, нарушается система ингибирования коагуляции и фибринолиза.

Для СД характерно повышение уровня ряда плазменных факторов свертывания: II, III, VIII, IX, XI, XII и XIII, активация калликреин-кининовой системы [12]. В ряде случаев имеется зависимость между повышением плазменных факторов свертывания и развитием осложнений СД. Выявлена корреляция между уровнем прекалликреина и развитием диабетической нефропатии и ретинопатии. У пациентов, страдающих пролиферативной ретинопатией, содержание прекалликреина выше, чем на начальных стадиях СД, и значительно превышает показатели у здоровых лиц [17]. При исследовании уровня прекалликреина оказалось, что наименьшее его содержание отмечается у здоровых лиц, на ранних стадиях СД его уровень повышается и достигает максимума у больных с микроваскулярными осложнениями, пролиферативной ретинопатией.

Для больных СД1 и СД2 характерно увеличение плазменной концентрации проконвертина (VII фактор свертывания крови) и его корреляция с плазменным уровнем глюкозы [21].

В последние годы большое внимание уделяется значению уровня фибриногена у больных СД, а его повышенный уровень учитывается как самостоятельный прогностический фактор повреждения сосудистой стенки. Гиперфибриногенемия прямо взаимосвязана с длительностью СД, коррелирует с уровнем HbA1c и степенью гипертрофии меди артерий [22].

При СД в результате окислительных процессов и непосредственного гликозилирования фибриноген меняет свои свойства, растет содержание тромбина (II фактор свертывания крови). С одной стороны, это приводит к изменению физиологической структуры тромба, а с другой — к повышению его устойчивости к деградации плазмином [13].

Совокупность процессов, приводящих к нарушению коагуляционных свойств при СД, заключается

как в уменьшении выраженности действия антитромбина III, так и в торможении формирования комплексов «тромбин-антитромбин», снижении концентрации протеина С и тромбомодулина [23]. При этом даже при адекватном гликемическом контроле восстановления уровня этих показателей не отмечается.

При СД возрастает стойкость плазминогена к воздействию профибринолитических ферментов, процессы гликозилирования замедляют выраженность его деградации, что, в конечном итоге, ведет к снижению выраженности самого фибринолиза [24].

Дополнительно роль ингибитора фибринолиза играет снижение экспрессии тканевого активатора плазминогена (t-PA) при одновременном росте содержания ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) [25].

Особое значение повышение уровня ингибитора активатора плазминогена при СД приобретают доказательство взаимосвязи между активностью PAI-1 и развитием диабетической ретино-, нефро- и нейропатии [23], его повышение связывают с окислением ЛПНП, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Таким образом, в патогенезе СД2 и развитии его осложнений непосредственное участие PAI-1 представляется важным компонентом [26].

Влияние активности PAI-1 на системную и локальную фибринолитическую активность продемонстрировано в экспериментальных исследованиях. Было показано, что на фоне длительной гипергликемии происходит его накопление в стенке аорты и артерий, в результате чего суммарная фибринолитическая активность в значительной степени снижается. Это позволяет считать высокую активность ингибитора активатора плазминогена независимым прогностическим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [25]. Высокая активность PAI-1 отмечена и при развитии гипогликемии, что отчасти может свидетельствовать об усугублении сосудистых осложнений СД даже при его лабильном течении [12].

При исследовании корреляции уровня PAI-1 с возрастом пациентов у больных СД2 и стабильной стенокардией, уровень антигена PAI-1 и его активность в ряде случаев снижались с увеличением возраста, что приводило к повышению фибринолиза у пациентов старших возрастных групп [13].

Что касается возможностей медикаментозной коррекции факторов гиперкоагуляции при СД, доказано, что достижение гликемического контроля у больных СД приводит к улучшению состояния свертывающей системы крови.

В настоящее время проведение сахароснижающей терапии предполагает индивидуальный подход к выбору целей лечения (достижение целевого уровня HbA1c), основанный на ожидаемой продолжительности жизни больного, наличия у него осложнений и риска развития гипогликемии [1, 2].

В исследовании ADVANCE [27] оценивалось влияние интенсификации гликемического контроля на частоту макро- и микроваскулярных осложнений при достижении целевого уровня HbA1c менее 6,5%. Оказалось, что частота развития макроваскулярных осложнений достоверно не менялась, а вот микроваскулярные осложнения статистически значимо развивались реже, при этом частота формирования диабетической нефропатии была меньше на 21%.

Необходимость строгого гликемического контроля при интенсивной антигипергликемической терапии с целью достижения уровня HbA1c 6% и ниже была продемонстрирована в исследовании ACCORD [28]: было доказано статистически значимое снижение числа нефатальных инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, а также смертности от ССЗ.

Больным СД2 в качестве основного сахароснижающего препарата, при отсутствии противопоказаний, рекомендован метформин как в виде монотерапии, так и в составе любой комбинации двух и более препаратов [1]. В ряде исследований доказано положительное влияние метформина на систему гемостаза. Так, на фоне терапии метформин у больных СД2 отмечено снижение активности тромбоцитов [29], уменьшение концентрации фибриногена [30], VII и XIII факторов свертывания крови [27].

Показано, что терапия метформин приводит к повышению фибринолитической активности плазмы крови, о чем в проведенных исследованиях свидетельствовало увеличению концентрации t-PA и подавление активности PAI-1 [31–33]. Механизм влияния метформина на систему свертывания крови до конца не ясен. Ряд исследователей полагает, что непосредственного воздействия на гемостаз препарат не оказывает, а положительные изменения в системе свертывания крови связаны с улучшением углеводного обмена [34, 33].

Для СД характерно развитие совокупности нарушений обмена липидов, что делает проведение гиполипидемической терапии важной составляющей предупреждения ССО и снижения сердечно-сосудистой смертности.

Гиполипидемическими препаратами первой линии у больных СД являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины) [1, 35]. Интенсивность терапии статинами при СД определяется степенью сердечно-сосудистого риска больного. Имеются многочисленные данные о положительном влиянии статинов на систему свертывания крови [35].

Результатом гиполипидемического действия статинов является снижение содержания ХС в мембране тромбоцитов, что приводит к уменьшению их адгезивных свойств. На фоне приема статинов отмечается увеличение биодоступности NO и его активация его синтеза эндотелием, что способствует снижению агрегации тромбоцитов независимо от уровня ХС [28].

С. Erem et al. [23] показали, что статины подавляют экспрессию PAI-I и усиливают экспрессию t-PA

на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к усилению фибринолиза.

При ассоциации СД с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза важным направлением коррекции системы гемостаза является применение антиагрегантов, в ряде случаев — в режиме двойной антиагрегантной терапии. При СД в сочетании с мультифокальным атеросклерозом перспективным подходом в профилактике тромботических осложнений является комбинация ривароксабана с ацетилсалициловой кислотой [36]. Однако, в связи с повышением риска кровотечений, в каждом конкретном случае врач должен

оценивать соотношение польза/риск при назначении двойной антитромботической терапии [17].

Таким образом, важными направлениями медикаментозной коррекции факторов гиперкоагуляции при СД являются достижение гликемического контроля и нормализация липидного обмена. Эти два направления терапии у пациентов, страдающих СД, с высоким и очень высоким риском ССО должны сочетаться с проведением антитромботической терапии, предусматривающей назначение дезагрегантных и/или антикоагулянтных препаратов в комплексном лечении этой категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9. М., 2019. DOI: 10.14341/DM22151
2. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Рабочая группа по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC, EOK) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD, EACD) // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 4. С. 101–160. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
3. Bloomgarden Z.T. Cardiovascular disease in diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. No. 4. P. e49–54. DOI: 10.2337/dc10-zb04
4. Banga J.D., Sixma J.J. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis // *Clin. Haematol*. 1986. Vol. 15. No. 2. P. 465–492.
5. Крюков Е.В., Паневин Т.С., Попова Л.В. Возрастные изменения систем гемостаза // *Клиническая медицина*. 2020. Т. 98, № 1. С. 9–12.
6. Standeven K.F., Ariens R.A.S., Whitaker P., et al. The effect of dimethyl biguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation // *Diabetes*. 2002. Vol. 51. No. 1. P. 189–197. DOI: 10.2337/diabetes.51.1.189
7. Tabit C.E., Chung W.B., Hamburg N.M., Vita J.A. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2010. Vol. 11. No. 1. P. 61–74. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4
8. Sudic D., Razmara M., Forslund M., et al. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms // *Br. J. Haematol*. 2006. Vol. 133. No. 3. P. 315–322. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06012.x
9. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Эндотелиальная дисфункция и пути ее коррекции // *Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 183–210.
10. Barillari G., Fabbro E., Pasca S., Bigotto E. Coagulation and oxidative stress plasmatic levels in a type 2 diabetes population // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2009. Vol. 20. No. 4. P. 290–296. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328329e49b
11. Schneider D.J. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. No. 4. P. 525–527. DOI: 10.2337/dc08-1865
12. Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые нарушения: фокус на гемостаз // *Российский кардиологический журнал*. 2014. № 3. С. 114–118. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-114-118
13. Kearney K., Tomlinson D., Smith K., Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk // *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. Vol. 16. No. 1. P. 34. DOI: 10.1186/s12933-017-0515-9
14. Сироткина О.В., Заботина А.М., Тараскина А.Е., и др. Участие гликопротеина IIb-IIIa в спонтанной агрегации тромбоцитов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 143, № 4. С. 398–401.
15. Breddin H.K., Lippold R., Bittner M., et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 144. No. 1. P. 211–219. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00056-8
16. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2000.
17. Мороз Е.В., Артемкин Э.Н., Крюков Е.В., Чернецов В.А. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при антитромботической терапии // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14, № 3. С. 15–26.
18. Соколов Е.И., Метельская В.А., Перова Н.В., и др. Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипидотемидами и полиненасыщенными жирными кислотами // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. Т. 5, № 5. С. 87–93.
19. Frankel D.S., Meigs J.B., Massaro J.M., et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham offspring study // *Circulation*. 2008. Vol. 118. No. 24. P. 2533–2539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792986
20. Новиков В.И., Новиков К.Ю. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца // *Consilium Medicum*. 2018. Т. 20, № 4. С. 16–23.
21. Folsom A.R., Wu K.K., Rasmussen M., et al. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000. Vol. 20. No. 2. P. 601–606. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.601

4. Banga JD, Sixma JJ. Diabetes mellitus, vascular disease and thrombosis. *Clin Haematol.* 1986;15(2):465–492.
5. Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Klinicheskaja medicina.* 2020;98(1):9–12. (In Russ.).
6. Standeven KF, Ariens RAS, Whitaker P, et al. The effect of dimethyl biguanide on thrombin activity, FXIII activation, fibrin polymerization, and fibrin clot formation. *Diabetes.* 2002;51(1):189–197. DOI: 10.2337/diabetes.51.1.189
7. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(1):61–74. DOI: 10.1007/s11154-010-9134-4
8. Sudic D, Razmara M, Forslund M, et al. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br J Haematol.* 2006;133(3):315–322. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06012.x
9. Ametov AS, Solov'eva OL. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija. Moscow: GJeOTAR-Media; 2011. P. 183–210. (In Russ.).
10. Barillari G, Fabbro E, Pasca S, Bigotto E. Coagulation and oxidative stress plasmatic levels in a type 2 diabetes population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(4):290–296. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328329e49b
11. Schneider DJ. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(4):525–527. DOI: 10.2337/dc08-1865
12. Petrik GG, Pavlishchuk SA, Kosmacheva ED. Diabetes mellitus and cardiovascular complications: focus on hemostasis. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2014;(3):114–118. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-3-114-118
13. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):34. DOI: 10.1186/s12933-017-0515-9
14. Sirotkina OV, Zobotina AM, Taraskina AE, et al. Participation of IIb-IIIa glycoprotein in spontaneous platelet aggregation. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2007;143(4):398–401. (In Russ.).
15. Breddin HK, Lippold R, Bittner M, et al. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. *Atherosclerosis.* 1999;144(1):211–219. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00056-8
16. Shitikova AS. Trombocitarnyj gemostaz. Saint-Peterburg: Spb GMU; 2000. (In Russ.).
17. Moroz EV, Artemkin EN, Kryukov EV, Chernetsov VA. Gastro-intestinal tract complications during antithrombotic therapy. *Obshhaja reanimatologija.* 2018;14(3):15–26. (In Russ.).
18. Sokolov EI, Metelskaya VA, Perova NV. Platelet aggregation, dyslipoproteinemia and polyunsaturated fatty acids. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2006;5(5):87–93. (In Russ.).
19. Frankel DS, Meigs JB, Massaro JM, et al. Von Willebrand factor, type 2 diabetes mellitus, and risk of cardiovascular disease: the Framingham offspring study. *Circulation.* 2008;118(24):2533–2539. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.792986
20. Novikov VI, Novikov KYu. Antiplatelet therapy use in diabetes mellitus patients: modern approaches and ischemic heart disease prevention perspectives. *Consilium Medicum.* 2018;20(4):16–23. (In Russ.).
21. Folsom AR, Wu KK, Rasmussen M, et al. Determinants of population changes in fibrinogen and factor VII over 6 year: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):601–606. DOI: 10.1161/01.atv.20.2.601
22. Corrado E, Rizzo M, Muratori I. Association of elevated fibrinogen and CRP levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes. *Arch Med Res.* 2006;37(8):1004–1009. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.06.005
23. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract.* 2005;14(1):22–30. DOI: 10.1159/000081919
24. Essing M, Nguyen G, Prié D, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res.* 1998;83(7):683–690. DOI: 10.1161/01.res.83.7.683
25. Umpaichitra V, Hussain MM, Castells S. Plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-plasminogen activator in minority adolescents with type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Res.* 2005;58(3):483–487. DOI: 10.1203/01.PDR.0000164307.92308.09
26. Gray RP, Panahloo A, Mohamed-Ali V, et al. Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 1997;130(1–2):171–178. DOI: 10.1016/s0021-9150(96)06070-4
27. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab.* 2003;29(4 pt 2):6S44–6S52. DOI: 10.1016/s1262-3636(03)72787-6
28. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation.* 1998;97(12):1129–1135. DOI: 10.1161/01.cir.97.12.1129
29. Formoso G, De Filippis EA, Michetti N, et al. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(3):231–237. DOI: 10.1002/dmrr.794
30. Fanghänel G, Silva U, Sanchez-Reyes L. Effects of metformin on fibrinogen levels in obese patients with type 2 diabetes. *Rev Invest Clin.* 1998;50(5):389–394.
31. Anfossi G, Russo I, Bonomo K, Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(3):327–337. DOI: 10.2174/157016110791112359
32. Gin H, Roudaut MF, Vergnot V, et al. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2003;29(5):505–508. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70064-2
33. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care.* 1993;16(4):621–629. DOI: 10.2337/diacare.16.4.621
34. Janka HU. Platelet and endothelial function tests during metformin treatment in diabetes mellitus (short communication). *Horm Metab Res.* 1985;15:120–122.
35. Zadionchenko VS, Shehjan GG, Jalymov AA. Mesto statinov v terapii bol'nyh ishemicheskoy bolezni'u serdca. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2004;12(9):513. (In Russ.).
36. Oynotkinova OSh, Nikonov EL, Kryukov EV, Baranov AP. Therapeutic aspects of the choice of antithrombotic therapy in patients with multifocal lesions of peripheral arteries. *Terapevticheskij arhiv.* 2019;91(9):158–164. (In Russ.).

37. Severina AS, Shestakova MV. Narushenie sistemy gemostaza u bol'nyh saharnym diabetom. *Saharnyj diabet*. 2004;(1):62–67. (In Russ.).
38. Alessi MC, Irène JV. PAI-1 and the metabolic syndrome: the links, causes and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2200–2207. DOI: 10.1161/01.ATV.0000242905.41404.68
39. Festa A, Williams K, Tracy RP, et al. Progression of plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen levels in relation to incident type 2 diabetes. *Circulation*. 2006;113(14):1753–1759. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616177
40. Grant PJ. Metformin reduces circulating factor VII concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Hamost*. 1998;80(1):209–210.
41. McBane RD, Hardison RM, Sobel BE; Bari 2D Study Group. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1, tissue type plasminogen activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in

various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial). *Am J Cardiol*. 2010;105(1):17–24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.643

42. Michelson A. *Platelets*. Amsterdam, Boston: Academic Press, Elsevier Inc; 2007.

43. Pacher P, Szabó C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction, as a common underlying theme. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(11–12):1568–1580. DOI: 10.1089/ars.2005.7.1568

44. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al; Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–2572. DOI: 10.1056/NEJMoa080298

45. Potter van Loon BJ, Klufft C, Radder JK, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin-resistance. *Metabolism*. 1993;42(8):945–949. DOI: 10.1016/0026-0495(93)90005-9

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Борисович Нагорный**, кандидат медицинских наук; e-mail: ilikedm@mail.ru; SPIN-код: 1861-8100

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Алексей Николаевич Кучмин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: kuchmin.63@mail.ru; SPIN-код: 7787-1364

Елена Павловна Уманская, кандидат медицинских наук; e-mail: elenaumansk@mail.ru; SPIN-код: 2690-3373

Андрей Александрович Шевелёв, кандидат медицинских наук; e-mail: tuostax@mail.ru; SPIN-код: 5766-8003

AUTHORS INFO

***Mikhail B. Nagorny**, candidate of medical sciences; e-mail: ilikedm@mail.ru; SPIN-code: 1861-8100

Evgeny V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867

Alexey N. Kuchmin, doctor of medical science, professor; e-mail: kuchmin.63@mail.ru; SPIN-code: 7787-1364

Elena P. Umanskaya, candidate of medical sciences; e-mail: elenaumansk@mail.ru; SPIN-code: 2690-3373

Andrey A. Shevelev, candidate of medical sciences; e-mail: tuostax@mail.ru; SPIN-code: 5766-8003