

© САВЧЕНКО Е.А., ГРИНШТЕЙН И.Ю., САВЧЕНКО А.А.,  
ГРИНШТЕЙН Ю.И., ГОВОРИН А.В.

## **ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И МЕТАБОЛИЗМЕ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ КЛАССАМИ СТЕНОКАРДИИ**

Е.А. Савченко, И.Ю. Гринштейн, А.А. Савченко, Ю.И. Гринштейн,  
А.В. Говорин

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра терапии института последипломного образования, зав. – д.м.н., проф. Ю.И. Гринштейн; Красноярский НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – чл.кор РАМН В.Т. Манчук; Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин; Краевая клиническая больница, гл. врач – Б.П. Маштаков; Красноярск, Россия.

***Резюме.** У больных ИБС отмечается тенденция к гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания. Повышение функционального класса стенокардии характеризуется увеличением уровней фибриногена и пламиногена. Увеличение содержания фактора Виллебранда свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. В зависимости от функционального класса стенокардии, установлены особенности состояния метаболических процессов в тромбоцитах в виде ингибирования реакций пластического обмена и липидного катаболизма, а также разнонаправленных изменений интенсивности анаэробного дыхания, и аэробных процессов. Вероятно, установленные нарушения лежат в основе тромбогенного потенциала крови и являются одной из причин атеротромбоза при спонтанной диссекции покрышки атеромы у больных с атеросклерозом коронарных артерий.*

***Ключевые слова:** стенокардия II-IV функционального класса, тромбоцитарно – сосудистый и коагуляционный гемостаз, метаболизм тромбоцитов.*

Савченко Елена Алексеевна – к.м.н., Краевая клиническая больница, врач гемастезиолог; e-mail: [lenasavchenko@rambler.ru](mailto:lenasavchenko@rambler.ru), тел. 8 (391)2640538.

Гринштейн Игорь Юрьевич – аспирант кафедры терапии ИПО; e-mail: [grinst@online.ru](mailto:grinst@online.ru), тел. 8(391)2642718.

Савченко Андрей Анатольевич – д.м.н., проф., руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; тел. 8(391) 2280-683.

Основной причиной развития ишемической болезни сердца (ИБС) является атеросклероз, в патогенезе которого большое значение имеют нарушения в системе гемостаза. Установлено, что у больных ИБС при исследовании показателей гемостаза выявляется активация тромбоцитарно-сосудистого и плазменного звена [1,12]. Кроме того, имеющаяся при данной патологии эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс неблагоприятно влияют на клинико-гемодинамические показатели и прогноз жизни больных [4,7,9].

Ключевую роль в системе гемостаза играют тромбоциты. Именно эти клетки создают основу клеточного звена системы гемостаза. Существенное значение имеет ряд содержащихся в тромбоцитах и фиксированных на их рецепторах факторов свертывания крови. В настоящее время известно, что функциональная активность тромбоцитов зависит от рН среды, интенсивности транспорта  $Ca^{2+}$ ,  $K^{+}$  и  $Na^{+}$ , активности ряда ферментов [6,10,13]. В то же время, состояние основных метаболических процессов в тромбоцитах до сих пор не изучено.

Целью исследования явилось изучение особенностей системы гемостаза и метаболизма тромбоцитов у больных ИБС со стабильной стенокардией II-IV функциональных классов.

В качестве показателей внутриклеточного метаболизма выбраны НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы в связи с тем, что, во-первых, основными переносчиками электронов в клетках являются пиридиновые нуклеотиды, а отсюда – активное участие оксидоредуктаз в биоэнергетических процессах; во-вторых, НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы, участвуя в направленной координации сопряженных метаболических потоков, в значительной степени обуславливают адаптивные изменения внутриклеточного обмена веществ [1,11,17].

### **Материалы и методы**

Обследовано 84 больных ИБС со стенокардией II-IV функционального класса в возрасте от 38 до 73 лет. Функциональный класс стенокардии определяли согласно классификации канадского кардиоваскулярного общества и стресс-пробы на велоэргометре по методике непрерывно-возрастающей нагрузки. Контрольная группа состояла из 32 доноров. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза характеризовали определением количества тромбоцитов, концентрации фактора Виллебранда (ФВ), уровней спонтантной и индуцированной агрегации (индукторы: АДФ и адреналин) тромбоцитов (агрегометр “Биола”, Москва). Для оценки состояния плазменного гемостаза использовали следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в виде нормализованного отношения, протромбиновое отношение (ПО), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена (ФГ), уровень растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК). Дополнительно определяли содержание физиологического антикоагулянта антитромбина III (АТ-III), уровни Хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ) и плазминогена [1].

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли с помощью билюминесцентного метода [5]. Билюминесцент-

ный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и биохемилюминесцентного анализатора БХЛ-3606М (СКТБ “Наука”, Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (Е) на 1 мг белка (1 Е=1 мкмоль/мин [2]). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда [3].

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (С<sub>25</sub> и С<sub>75</sub>). Проверку гипотезы о статистической достоверности величин исследуемых показателей проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

## **Результаты и обсуждение**

При исследовании состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза установлено, что количество тромбоцитов в крови и уровни спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов не отличается от контрольных величин (табл. 1). При этом у больных II и III функциональных классов стенокардии выявляется статистически достоверное повышение содержания фактора Виллебранда.

Более выраженные изменения в системе свертывания крови у больных ИБС обнаружены при исследовании состояния плазменного гемостаза (табл.

2). Так, у больных II и IV функциональных классов АЧТВ имеет тенденцию к укорочению. С увеличением функционального класса стенокардии, выявляется тенденция повышения концентрации фибриногена в плазме крови: у больных ИБС II функционального класса его содержание повышено на 40,9%, при III функциональном классе – на 63,6%, а при IV – на 72,7%. Независимо от функционального класса стенокардии у больных ИБС повышено содержание РФМК. Только при III и IV функциональных классах стенокардии выявляется достоверное угнетение ХЗФ и повышение уровня плазминогена. Причем, содержание плазминогена в плазме крови у больных III функционального класса стенокардии повышено как относительно контрольного диапазона, так и значений, выявленных у больных II функционального класса. В то же время, у больных IV функционального класса стенокардии количество плазминогена относительного контрольного уровня повышается менее выражено по сравнению с больными III функционального класса.

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах обнаружено, что при II и IV функциональном классе стенокардии относительно контрольного диапазона снижена активность ГбФДГ (рис. 1, а). Только у больных ИБС III функционального класса в тромбоцитах снижена активность НАДФМДГ (рис. 1, б). Только у больных IV функционального класса стенокардии в тромбоцитах крови повышена активность ГР (рис. 1, в). Причем, данное повышение проявляется как относительно контрольного диапазона, так и значений, выявленных при II функциональном классе. В то же время, активность НАДФГДГ в тромбоцитах снижена у больных II и III функционального класса (рис. 1, г).

Значительные изменения установлены и в уровнях активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у больных ИБС. Так, независимо от функционального класса, у больных снижается активность ГЗФДГ (рис. 2, а). Выявляется тенденция снижения активности ЛДГ с увеличением степени функционального класса стенокардии: отсутствие достоверных различий с контрольным диапазоном у больных II функционального класса, при III

функциональном классе – понижение на 38,8%, при IV – 43,4% (рис. 2, б). Обратная тенденция установлена при исследовании активности НАДН-ЛДГ: также отсутствие различий с контрольным диапазоном у больных II функционального класса стенокардии, при III функциональном классе - повышение в 3,0 раза, при IV – в 4,5 раза (рис. 2, в). Только у больных III функционального класса в тромбоцитах повышается активность НАДН-МДГ (рис. 2, г).

Анализ показателей, характеризующих состояние гемостаза у больных с различными функциональными классами стенокардии, позволил установить тенденцию к гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания. Увеличение активности фактора Виллебранда свидетельствует о повреждении эндотелия, что сопровождается немедленной активацией тромбоцитов, повышением их адгезивно-агрегационных свойств, что является одним из наиболее важных пусковых механизмов тромбообразования [1,6]. У больных с разными классами стенокардии наблюдается повышение уровня фибриногена, причем, чем выше класс стенокардии, тем выше уровень данного белка. Отмечается увеличение содержания другого воспалительного белка – плазминогена. Это подтверждает наличие гиперпродукции воспалительных маркеров у больных ИБС.

Исследуемые оксидоредуктазы занимают ключевые позиции основных метаболических путей. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом. Так, Г6ФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит ряд пластических процессов [2]. Г6ФДГ является основным конкурентом гликолиза за субстрат и снижение ее активности у больных ИБС II и III функциональных классов стенокардии может привести к повышению интенсивности анаэробного окисления глюкозы. Однако, повышение активности анаэробной реакции ЛДГ, уровень которой характеризует интенсивность терминальных

реакций гликолиза, обнаружено при III и IV функциональном классе. Причем, активация фермента более выражена у больных с IV функциональным классом стенокардии.

ГЗФДГ является ферментом, осуществляющим перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [11,16]. Однако, активность данного фермента у больных ИБС, независимо от функционального класса стенокардии, снижена, что позволяет предположить понижение уровня интенсивности реакций липидного катаболизма в тромбоцитах больных ИБС. При этом сниженный уровень активности маликфермента (ключевая реакция липидного анаболизма [2]) в тромбоцитах больных ИБС III функционального класса стенокардии совместно с низкой активностью ГЗФДГ позволяет заключить об ингибировании реакций липидного обмена.

Особенности метаболического состояния тромбоцитов у больных ИБС IV функционального класса стенокардии также характеризуется повышенным уровнем ГР. Необходимо отметить, что данный фермент входит в состав глутатион-зависимой антиоксидантной системы и повышение его активности проявляется на фоне активации перекисных процессов [8,14].

Тромбоциты являются клетками, в которых сохранились и функционируют митохондрии [6,10,15]. В связи с этим, биоэнергетика данного типа клеток определяется не только анаэробным окислением глюкозы, но и аэробными процессами. Известно, что интенсивность аэробного дыхания во многом определяется активностью цикла трикарбоновых кислот [2]. Однако, активность МДГ и НАДИЦДГ, входящих в лимонный цикл, у больных ИБС не изменяется. Между тем, у больных III и IV функционального класса стенокардии выявляется выраженное ингибирование аэробной реакции ЛДГ. Кроме того, у больных II и III функциональных классов стенокардии выявляется снижение активности НАДФГДГ – фермента, осуществляющего НАДФ-зависимый перенос продуктов аминокислотного обмена на реакции цикла Кребса. У больных с III функциональным классом стенокардии дополнитель-

но выявляется увеличение активности НАДН-зависимой реакции МДГ в 1,5 раза относительного контрольного уровня. Известно, что данная реакция является ключевой в системе малат-аспартатного водородного шунта, функция которого заключается в поддержании водородного градиента митохондрий [2].

Таким образом, у больных ИБС отмечается тенденция к гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания. Повышение функционального класса стенокардии характеризуется увеличением уровней фибриногена и плазминогена. Увеличение содержания сосудистого компонента фактора Виллебранда свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. В зависимости от функционального класса стенокардии, установлены особенности состояния метаболических процессов в тромбоцитах. У больных II функционального класса в тромбоцитах при сохранении нормального уровня интенсивности анаэробного и аэробного дыхания, выявляется снижение активности ключевой и инициализирующей реакции пентозофосфатного цикла и уровня реакции, осуществляющей перенос продуктов липидного катаболизма на гликолиз. Дополнительно, установлено нарушение взаимосвязи цикла трикарбоновых кислот с реакциями аминокислотного обмена. У больных III функционального класса ингибирование реакций липидного обмена проявляется на фоне повышения активности терминальных реакций гликолиза и сохранения на нормальном уровне аэробного дыхания и ключевой реакции пентозофосфатного цикла. При IV функциональном классе стенокардии в тромбоцитах на фоне ингибирования реакций пластического обмена и липидного катаболизма установлено повышение интенсивности анаэробного дыхания и сохранения на нормальном уровне аэробных процессов. Вероятно, установленные нарушения лежат в основе тромбогенного потенциала крови и являются одной из причин атеротромбоза при спонтанной диссекции покрышки атеромы у больных с атеросклерозом коронарных артерий.



## Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.-М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – М.:Медицина, 1998. – 704 с.
3. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. – М.: Мир, 1991. – С.466-467.
4. Озова Е.М., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 52-64.
5. Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н., Грищенко Д.А. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 33-36.
6. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз.-СПб: СПб ГМУ, 2000. – 227 с.
7. Cederholm A., Frostegard J. Annexin A5 as a novel player in prevention of atherothrombosis in SLE and in the general population //Ann. NY Acad. Sci.– 2007. – Vol. 1108. – P. 96-103.
8. Coban T.A., Senturk M., Ciftci M., Kufrevioglu O.I. Effects of some metal ions on human erythrocyte glutathione reductase: an in vitro study // Protein Pept. Lett. – 2007. – Vol. 14, № 10. – P. 1027-1030.
9. De Lorgeril M., Salen P. Use and misuse of dietary fatty acids for the prevention and treatment of coronary heart disease // Reprod. Nutr. Dev. – 2004. – Vol. 44, № 3. – P. 283-288.
10. Januel C., El Hentati F.Z., Carreras M. et al. Phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase (GPx-4) localization in resting platelets, and compartmental change during platelet activation // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1761, № 10. – P. 1228-1234.

11. Jeong D.W., Cho I.T., Kim T.S. et al. Effects of lactate dehydrogenase suppression and glycerol-3-phosphate dehydrogenase overexpression on cellular metabolism // *Mol. Cell. Biochem.* – 2006. – Vol. 284, № 1-2. – P. 1-8.
12. Mazzone M., La Sala M., Portale G. et al. Review of dilated cardiomyopathies. Dilated cardiomyopathies and altered prothrombotic state: a point of view of the literature // *Panminerva Med.* – 2005. – Vol. 47, № 3. – P. 157-167.
13. Nanda B.L., Nataraju A., Rajesh R. et al. PLA2 mediated arachidonate free radicals: PLA2 inhibition and neutralization of free radicals by antioxidants--a new role as anti-inflammatory molecule // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2007. – Vol.7, № 8. – P. 765-777.
14. Tanriverdi T., Hanimoglu H., Kacira T. et al. Glutathione peroxidase, glutathione reductase and protein oxidation in patients with glioblastoma multiforme and transitional meningioma // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 133, № 9. – P. 627-633.
15. Xu J., Shi C., Li Q. et al. Effects of beta-amyloid peptide and estrogen on platelet mitochondrial function of Sprague-Dawley rats // *Platelets.* – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 460-468.
16. Yeh J.I., Du S., Tortajada A., Paulo J., Zhang S. Peptergents: peptide detergents that improve stability and functionality of a membrane protein, glycerol-3-phosphate dehydrogenase // *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44, № 51. – P. 16912-16919.
17. Yoon S.J., Koo D.B., Park J.S. et al. Role of cytosolic malate dehydrogenase in oocyte maturation and embryo development // *Fertil. Steril.* – 2006. – Suppl. 4. – P. 1129-1136.

Таблица 1

Показатели тромбоцитарного гемостаза у больных с различными функциональными классами стенокардии (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контроль n=32 1		II функц. класс n=18 2		III функц. класс n=52 3		IV функц. n=14 4	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	214,00	180,00- 270,00	206,50	188,00- 253,00	214,00	196,00- 264,00	218,50	252,00- 255,00
Спонтанная агрегация, у.е.	1,30	1,13- 1,43	1,40	1,22- 1,60	1,30	1,20- 1,58	1,50	1,60- 1,65
АДФ- агрегация, %	41,0	40,5- 62,5	46,00	26,00- 70,00	40,0	25,5- 62,0	44,0	59,0- 59,0
Коллаген- агрегация, %	63,0	53,0- 67,5	52,00	49,00- 63,00	53,0	46,0- 64,0	55,0	61,0- 61,0
Адреналин- агрегация, %	44,5	26,0- 57,0	47,00	40,50- 68,50	49,0	14,0- 60,0	44,5	58,0- 58,0
ФВ, %	100,0	81,0- 116,0	132,0	107,0- 139,0	142,0	109,0- 170,0	122,0	154,0- 154,0
			P <sub>1</sub> <0,01		P <sub>1</sub> <0,01			

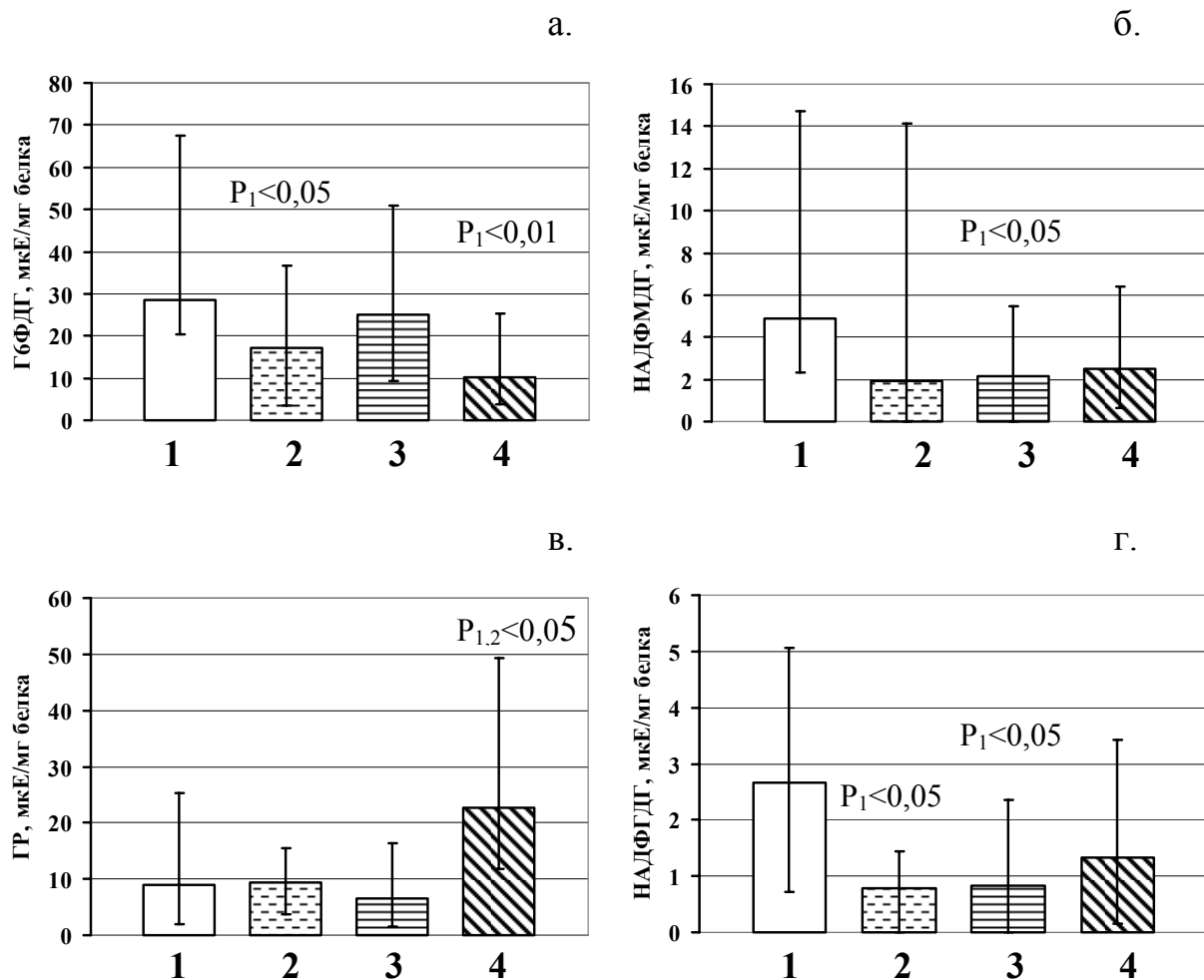
Примечание: P<sub>1</sub> – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; P<sub>2</sub> - -//- больных стенокардией II функционального класса; P<sub>3</sub> - -//- больных стенокардией III функционального класса.

Таблица 2

**Показатели плазменного гемостаза у больных с разными функциональными классами стенокардии (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Показатели	Контроль n=32 1		II функц. класс n=18 2		III функц. класс n=52 3		IV функц. класс n=14 4	
	Me	C <sub>25</sub> - C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> - C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> - C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> - C <sub>75</sub>
АЧТВ, н.о.	1,10	1,00- 1,11	1,00	0,95- 1,10	1,00	1,00- 1,10	1,00	1,00- 1,05
			P <sub>1</sub> <0,05				P <sub>1</sub> <0,05	
ПО, н.о.	1,00	0,97- 1,00	1,00	1,00- 1,10	1,00	1,00- 1,00	1,00	1,00- 1,00
Фибриноген, г/л	2,20	2,00- 2,70	3,10	2,90- 3,60	3,60	2,90- 4,20	3,80	2,70- 4,40
			P <sub>1</sub> <0,001		P <sub>1</sub> <0,001		P <sub>1</sub> <0,001	
РФМК, мг%	3,50	3,00- 6,00	13,00	6,50- 17,00	11,00	7,50- 17,00	13,00	10,0- 15,00
			P <sub>1</sub> <0,001		P <sub>1</sub> <0,001		P <sub>1</sub> <0,001	
ТВ, сек.	15,00	14,00- 15,00	15,00	15,00- 15,00	15,00	14,00- 15,00	15,00	14,0- 15,00
ХЗФ, мин.	5,00	4,00- 8,00	7,00	4,00- 14,00	9,50	5,00- 15,00	9,00	6,00- 16,00
					P <sub>1</sub> <0,01		P <sub>1</sub> <0,05	
АТ-III, %	97,0	92,0- 107,5	95,0	90,0- 104,0	101,5	95,0- 110,0	112,0	99,0- 116,0
							P <sub>2</sub> <0,05	
Плазминоген, %	88,5	79,0- 95,0	93,0	85,0- 109,0	112,0	100,0- 121,0	99,0	86,0- 105,0
					P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> <0,05		P <sub>1,3</sub> <0,05	

*Примечание: то же, что и для таб. 1.*



*Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ИБС в зависимости от функционального класса стенокардии.*

*Примечание: 1 – контроль, 2 – больные со II функциональным классом стенокардии, 3 – больные с III функциональным классом стенокардии, 4 – больные с IV функциональным классом стенокардии.*

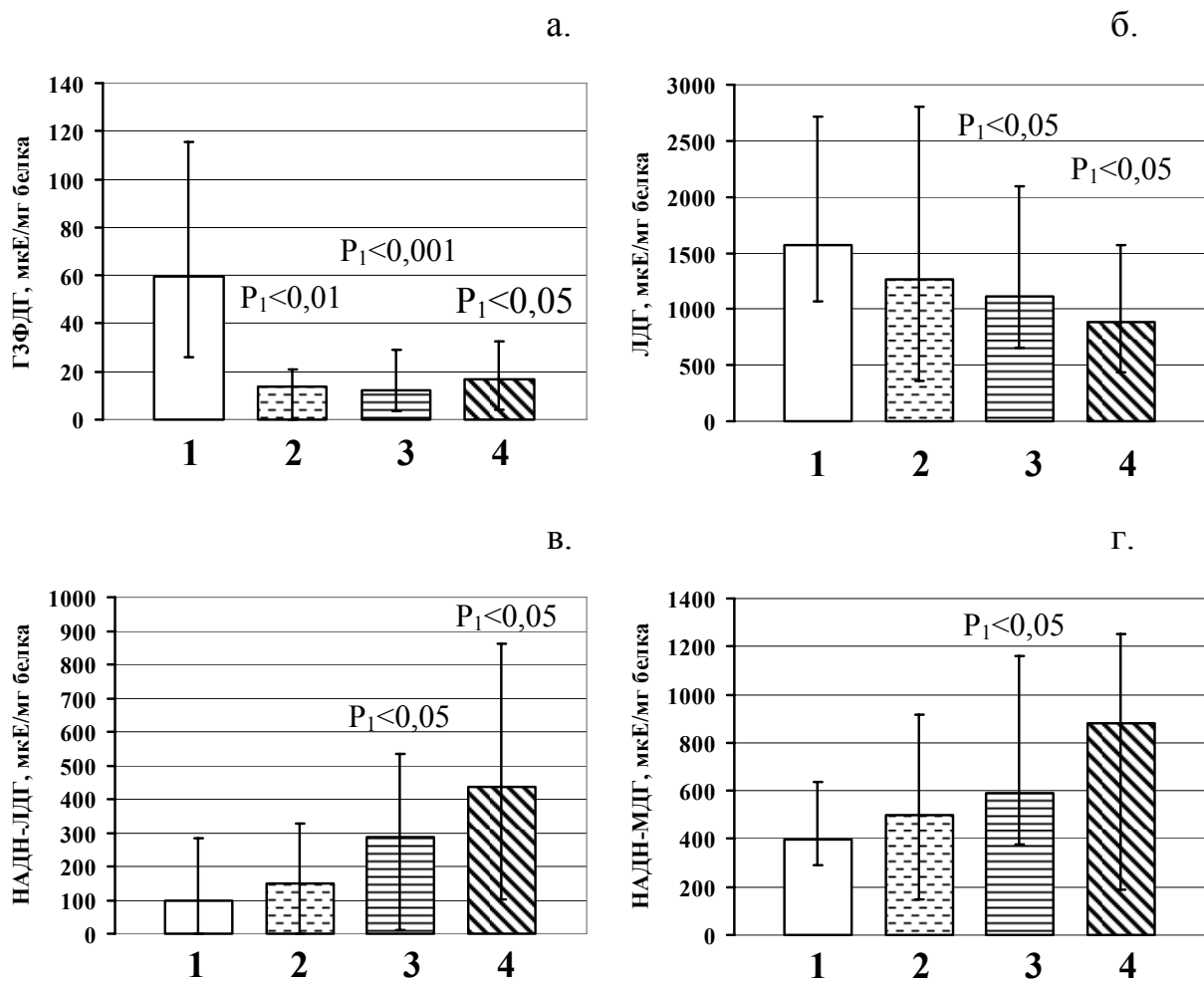


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у больных ИБС в зависимости от функционального класса стенокардии.

Примечание: то же, что и рис. 1.

## **HEMOSTASIS AND PLATELET METABOLISM CHANGES IN PATIENTS WITH DIFFERENT FUNCTIONAL CLASSES OF ANGINA**

E.A. Savchenko, I.Yu. Grinshtein, A.A. Savchenko, Yu.I. Grinshtein,  
A.V. Govorin

Krasnoyarsk state medical university, the chair of therapy of the institute of post-graduate education; Scientific Research Institute of the North medical problems; Tchita medical academy; Krasnoyarsk regional clinical hospital; Krasnoyarsk, Russia

**Resume.** Patients with ischemic heart disease appeared to have tendency to hypercoagulation and activation of intravascular coagulation. Increase in angina functional class is accompanied by elevation of both fibrinogen and plasminogen levels. The gain of von Willebrand factor reflects endothelial dysfunction. Depending on angina functional class, there were revealed features of platelet metabolism expressed by inhibition of plastic metabolism and lipid catabolism as well as variegated changes in anaerobic respiration and aerobic reactions. Revealed disorders may determine blood thrombogenic potential and facilitate atherothrombotic event development following spontaneous plaque cap dissection in patients with coronary artery atherosclerosis.

**Key words:** angina functional class II-IV, platelet-and-vascular hemostasis, coagulative hemostasis, platelet metabolism.