

## РАССТРОЙСТВА МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СЕРОУХОВА О.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский  
университет»*

**Резюме** В обзоре литературы показано, что у больных артериальной гипертензией отмечаются выраженные расстройства микроциркуляции. Они связаны с изменением сосудистого тонуса, а также реологических свойств крови. Синдром повышенной вязкости крови у больных артериальной гипертензией вносит дополнительный вклад в прогрессирование заболевания (повышение артериального давления) за счет возрастания вязкостно-динамического сопротивления потоку крови, что в конечном итоге влияет на состояние перфузии внутренних органов, в том числе жизненно важных. Повышение агрегации тромбоцитов, эритроцитов, адгезия лейкоцитов к эндотелию, снижение деформируемости эритроцитов являются основными факторами, зачастую блокируя кровоток в микрососудах и нарушая кровоток в жизненно важных органах. Показано, что состояние микроциркуляции в наибольшей степени определяет величину периферического сосудистого сопротивления, в связи с чем это может являться потенциальной терапевтической мишенью у больных артериальной гипертензией. Назначение при артериальной гипертензии лекарственных препаратов с позиции их влияния на микроциркуляторное русло позволит разработать дифференцированный и индивидуализированный подход к непростой задаче лечения таких пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, микроциркуляция, реологические расстройства.

**Abstract** This survey shows that patients with arterial hypertension have same marked microcirculatory disorders. They are connected with modification of vascular resistance and rheological properties of blood. The syndrome of the raised viscosity of blood at sick of an arterial hypertensia brings the additional contribution to progressing disease (increase of arterial pressure) due to increase of viskous-dynamic resistance to a stream of blood, that finally influences on condition perfusion of internal organs, including vital. Increased platelet aggregation, adhesion of leukocytes to the endothelium and decreased red blood cell (RBC) deformability are the most important factors leading to blood flow blokage and to disturbances in perfussion of vital organs. Microcirculatory parameters are shown to be the basic factors determining the value of peripheral vascular resistance. That is why it can be a potential new way of treating patients with arterial hypertension. Purpose at an arterial hypertensia of medical products from a position of their influence on microcirculatory channel will allow to develop the differentiated and individualized approach to an uneasy problem of treatment of such patients.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 212022, г. Витебск, ул. Правды, 58-3-16, тел. 34-32-07. - Козловский В.И.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, частота ее в общей популяции достигает 25-30% [1]. АГ является серьезной проблемой здравоохранения в большинстве стран, причиной временной и стойкой нетрудоспособности, инвалидизации, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Повышение артериального давления в течение длительного времени при отсутствии адекватной антигипертензивной терапии приводит к поражению органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга, сетчатки глаза). При этом АГ - один из наиболее значимых факторов риска развития инфаркта миокарда и ОНМК [3].

Данные Фремингемского исследования убедительно показали, что наличие АГ в 2–4 раза повышает вероятность развития хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения, ишемической болезни сердца и хронической почечной недостаточности.

В патогенезе поражения органов-мишеней при АГ принимают участие многие механизмы (клеточные и гуморальные), а также расстройство функционирования сосудистой системы на разных ее уровнях [1]: макро - и микроциркуляции. При этом наблюдается широкий комплекс и патофизиологических, и морфологических нарушений вследствие ремоделирования артерий различного калибра [4], в т.ч. нарушение процессов микроциркуляции [5].

У больных АГ выявляются различные изменения микроциркуляции по сравнению со здоровыми: периваскулярные, сосудистые и внутрисосудистые нарушения, например, неравномерность калибра венул и артериол, извитость микрососудов, агрегация эритроцитов [6], замедление скорости кровотока с признаками неполной его блокады [7].

Основная роль в оказании сопротивления кровотоку принадлежит мелким артериям и артериолам [8]. Ремоделирование резистивных сосудов, включающее гипертрофию меди, утолщение стенки и уменьшение просвета сосудов сопровождается стабилизацией расстройств микроциркуляции. Структурно-функциональные изменения проявляются усилением вазоконстрикции и снижением способности к вазодилатации, что обусловлено уменьшением синтеза вазодилатирующих и/или увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций [9].

В повышении сопротивления кровотоку в микроциркуляторном русле также имеет значение снижение плотности артериол на единицу ткани - феномен разрежения [10]. Разрежение капилляров, считают одним из отличительных признаков АГ наряду с сосудистым ремоделированием [11].

Таким образом, состояние микроциркуляции в наибольшей степени определяет величину периферического сосудистого сопротивления, в связи с чем это может представлять важную патофизиологическую проблему и являться потенциальной терапевтической мишенью [1, 12]. Изменения микроциркуляции у больных АГ по существу системные [11].

Нарушения реологических свойств крови при АГ

У больных АГ нарушения микроциркуляции могут быть связаны не только с патологией микрососудов, но и с нарушением тока крови и реологическими расстройствами [13].

Синдром повышенной вязкости крови у больных с АГ вносит дополнительный вклад в прогрессирование заболевания (повышение артериального давления) за счет возрастания вязкостно-динамического сопротивления потоку крови, а нарушения реологических свойств эритроцитов усиливают ухудшение перфузии органов и тканей.

Доказано, что общее периферическое сопротивление зависит и от тонуса резистивных сосудов, и от вязкости крови [14]. Mchedlishvili G. (2004) полагает, что факторы, детерминирующие сопротивление кровотоку в микроциркуляции распределяются следующим образом: индуцированная агрегация эритроцитов > их деформируемость > гематокрит [15].

К повышению вязкости крови приводят увеличение гематокрита [16, 17, 18, 19], агрегация эритроцитов (скорость спонтанной реакции [13], прочность агрегатов [6, 7, 17, 20]) и снижение их деформируемости [13].

За последние годы появились эпидемиологические и экспериментальные данные, констатирующие наличие протромботических изменений в системе гемостаза при АГ. Однако роль дисфункции эндотелия в формировании этих изменений изучена недостаточно. В частности, до сих пор не установлено, являются ли дисфункция и повреждение эндотелия при АГ следствием или патогенетическим фактором её развития [21].

Эритроциты и АГ

При артериальной гипертензии наиболее существенные изменения претерпевает эритроцитарное звено реологии, демонстрируя различный вклад нарушений агрегации и деформируемости эритроцитов в повышение вязкости крови, а также зависимость сдвигов этих показателей от тяжести заболевания.

Подсчитано, что в организме человека циркулирует 25000 млрд. эритроцитов в общей сети капилляров длиной 500 км и игнорировать их вклад как субъекта вязкостного сопротивления кровотоку методически неверно [14, 22].

Специфическим феноменом расстройства клеточной реологии при АГ является нарушения деформируемости эритроцитов [17, 13, 23, 14, 24], которые прогрессируют вместе со стадийностью заболевания, достигая максимальной степени выраженности при развитии осложнений, т.е. при поражении органов-мишеней [18].

Cisso G. и соавт. (1999) установили, что снабжение тканей кислородом при гипертензии особенно страдает при поражении сосудов, которое в высокой степени коррелирует со снижением деформируемости эритроцитов [13].

Деформируемость отражает способность эритроцитов изменять форму под действием внешних сил [25].

В физиологических условиях эритроциты способны значительно деформироваться, не меняя объема и площади поверхности, что имеет чрезвычайное значение для поддержания оптимальной диффузии газов [26].

У больных с АГ наблюдается дискоферическая трансформация эритроцитов с увеличением содержания в популяции эритроцитов патологических форм, что существенно уменьшает возможность принятия эритроцитами эллипсоидной формы в капиллярах и нарушает микроциркуляцию, при этом именно деформируемость эритроцитов и их дискоферическая трансформация является более специфичным показателем при АГ, а агрегация эритроцитов в большей степени характерна для случаев осложнения АГ [18]. Повышение жесткости мембраны эритроцитов у больных АГ может быть обусловлено увеличением молярного отношения в мембране коэффициента холестерин/ фосфолипиды, накоплением вторичных продуктов перекисного окисления липидов, вторичными компенсаторно-приспособительными процессами в мембране эритроцитов в условиях циркуляции их в организме при высоких, свойственных АГ напряжениях сдвига [27].

Lee S.S. и соавт. (2006), тем не менее, основываясь на результатах своей экспериментальной работы, делают вывод о том, что при высоком давлении в сосудах эритроциты становятся более «растяжимыми» [28].

Агрегация эритроцитов является одним из наиболее важных факторов, определяющим нарушение реологических свойств крови [17], возрастание общего периферического сопротивления и повышение артериального давления [29].

Причины, по которым, происходит агрегация эритроцитов при АГ, на наш взгляд, в литературе пока четко не обозначены.

Известно, что агрегация эритроцитов происходит с участием крупномолекулярных белков, образующих мостики между клетками. Увеличение концентрации крупномолекулярных белков (фибриноген,  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулины, криоглобулины, иммуноглобулины) в плазме приводят к усилению агрегации эритроцитов. Препятствуют агрегации отрицательный электрокинетический заряд эритроцитов и альбумин, конкурирующий с высокомолекулярными белками за сорбционные центры, но не создающий мостики между эритроцитами вследствие малой молекулярной массы. Изменение соотношения альбумины/глобулины является наиболее частой причиной изменения агрегационных свойств эритроцитов [25].

Агрегация эритроцитов при гипертензии коррелирует с повышенным содержанием в крови фибриногена и белков плазмы [30].

Предполагают, что у больных артериальной гипертензией нарастание агрегации эритроцитов может служить маркером возможных последующих осложнений. Zannad F. и соавт. в 1988 г. показали, что масса левого желудочка в высокой степени коррелирует с агрегацией эритроцитов и общей вязкостью

плазмы [31]. На сегодняшний день также установлена связь между «жесткостью» эритроцитов и индексом массы миокарда левого желудочка [9].

Суммируя выше сказанное, можно говорить о том, что именно снижение деформируемости эритроцитов и повышение их агрегации являются определяющим гемореологическим фактором, ответственным за повышение вязкости крови и, как следствие, общего периферического сопротивления у больных с артериальной гипертензией.

#### Тромбоциты и АГ

Общепринятые концепции патогенеза АГ недостаточно учитывают вклад нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в формировании артериальной гипертонии и нарушение центральной и периферической гемодинамики [32].

Тромбоциты играют немаловажную роль в патогенезе АГ [33]: активация их сопровождается изменением выделения вазоактивных медиаторов, провоцирующих локальный вазоспазм, и, увеличивающих агрегацию тромбоцитов [34].

Определено, что у больных АГ с выраженным (на 20% и более относительно средних величин систолическим артериальным давлением) наблюдается высокая спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, установлена взаимосвязь между ранним подъемом АД и отмечаемой в эти часы повышенной агрегацией тромбоцитов, снижением фибринолитической активности крови [35, 36].

Тромбоциты больных АГ отличаются повышенным содержанием кальция и сниженным содержанием магния в цитоплазме [37], в литературе также отмечается повышение чувствительности их к АДФ и арахидоновой кислоте [38]. У больных АГ повышен уровень маркера функциональной активности тромбоцитов -  $\beta$ -тромбоглобулина [39].

В последнее время в литературе все чаще появляются публикации, позволяющие делать выводы, что повышение агрегационной способности тромбоцитов имеет место и при неосложненном течении АГ у пожилых [40], и является одним из наиболее значимых изменений при т.н. «мягкой» гипертензии, в то время как для «умеренной» гипертензии более характерными можно считать снижение деформируемости и повышение агрегации эритроцитов [20]. Gabbasov Z., Parfyonova Ye (1998) обнаружили повышение агрегации тромбоцитов только при сочетании гипертрофии левого желудочка с немой ишемией миокарда [41].

Dockrell M.E.C. и колл. (1999) показали, что повышение агрегации тромбоцитов под влиянием адреналина является весьма вероятным маркером предрасположенности к артериальной гипертензии [36].

#### Лейкоциты, их роль в микроциркуляции при АГ

В последние годы представления об изменениях гемореологических параметров при АГ получили дальнейшее развитие благодаря возросшему вниманию ученых к вопросу о роли лейкоцитов в динамике кровотока в микрососудах [42].

Полагают, что роль лейкоцитов в определении реологических свойств крови определяются следующим:

1. Повышенный объем лейкоцита, превосходящий объем эритроцита
2. Относительная жесткость лейкоцита, т.е. его малая деформируемость по сравнению с эритроцитом
3. Способность лейкоцита к адгезии к стенкам сосудов.

Предполагается, что именно эти особенности определяют в 2-3 раза более медленное прохождение лейкоцита по стеклянному капилляру по сравнению с эритроцитом [42].

Особое значение в реологии крови в микрососудах имеет способность лейкоцитов к адгезии к стенке кровеносных сосудов. К.П. Иванов, Н.Н. Мельникова (2004) [42] считают, что явления адгезии лейкоцитов служат главной причиной нарушения микроциркуляции при различных патологических условиях [19]. При этом активированные лейкоциты синтезируют и секретируют различные биологически активные вещества (метаболиты арахидоновой кислоты, факторы роста, протеазы, активные формы кислорода, цитокины и др.), оказывающие влияние на сосудистую проницаемость, тонус сосудов, хемотаксис, повреждение тканей, тромбоз, ангиогенез. Лейкоциты также могут вызывать обструкцию микроциркуляторного русла на участке ишемии и дальнейшее снижение тканевого кровотока [43].

Поскольку на процесс ремоделирования сосудов оказывает влияние и инфильтрация меди сосуда клетками воспаления, как было отмечено выше, можно говорить о важной, хотя на сегодняшний день и недостаточно изученной роли лейкоцитов в патогенезе АГ.

Установлено, что острые повышения АД у больных АГ сопровождаются активацией лейкоцитов крови и достоверным повышением адгезивных и агрегационных свойств лейкоцитов по сравнению со здоровыми людьми [43]; [9]. Повышение адгезии лейкоцитов коррелирует с увеличением циркулирующих в крови эндотелиоцитов – маркера повреждения эндотелия [43]. Кроме того, при увеличении адгезивной активности лейкоцитов у больных АГ достоверно повышается частота развития событий, включающих инсульты, инфаркты миокарда и летальные исходы [43].

Е.В. Шляхто и соавт. (2004) при исследовании реологических свойств крови больных АГ показали увеличение количества лейкоцитов в периферической крови, адгезионной способности нейтрофилов, представительства интегриновых рецепторов на лимфоцитах и моноцитах, экспрессии Fas-рецепторов, что свидетельствует о повышении функциональной активности лейкоцитов при АГ, а изменение вязкостных показателей крови и функциональной активности лейкоцитов утяжеляет гемодинамические нарушения при АГ и может способствовать ремоделированию миокарда, сосудов [9].

Другие исследователи отмечают, что повышение функциональной активности лейкоцитов при АГ тесно связано с нарушениями антиадгезионных свойств эндотелия, дополнительным повреждением эндотелиального барьера

под влиянием протеолитических ферментов и активных форм кислорода, высвобождающихся в процессе активации клеток [44].

Нельзя, на наш взгляд, игнорировать и тот факт, что клетки крови оказывают влияние друг на друга. Активация лейкоцитов способствует повреждению эндотелия, ухудшению реологических свойств крови, активации тромбоцитов и, в конечном итоге, нарушению микроциркуляции [43]. Некоторые исследователи [45] обращают внимание на тот факт, что тромбоциты при активации высвобождают ряд факторов, которые являются медиаторами для лейкоцитарно-лейкоцитарных и лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий, что обеспечивает возрастание степени адгезии лейкоцитов к эндотелию. Повышение адгезии лейкоцитов коррелирует с увеличением агрегации эритроцитов [43]; [46], возможно за счет увеличения краевого стояния лейкоцитов и/или стабилизации их прикрепления к эндотелию. Формирование агрегатов эритроцитов в осевом потоке венул увеличивает радиальную миграцию лейкоцитов. Эритроциты способствуют начальному взаимодействию лейкоцитов с эндотелием сосудов, увеличивая число столкновений лейкоцитов и частоту связывания с эндотелием, а также снижая скорость вращения лейкоцитов [43].

Влияние некоторых плазменных факторов на процессы микроциркуляции  
Фибриноген является независимым фактором риска ИБС и её осложнений [47]. Среди возможных причин, лежащих в основе этой ассоциации, обсуждается роль фибриногена в повышении вязкости крови и снижении скорости кровотока, особенно в стенозированных участках артерий [48].

В большинстве ранних эпидемиологических исследований [49] была обнаружена достоверная сильная положительная корреляция показателей АД с уровнем фибриногена. В более поздних работах описана преимущественно слабая корреляция [50]. По всей видимости, фибриноген не является независимым предиктором повышения АД [21].

Рядом исследователей отмечено повышение фактора Виллебранда при артериальной гипертензии [51], особенно в сочетании с микроальбуминурией [52]. Правда, Verhaar с соавторами нашел увеличение фактора Виллебранда лишь у пациентов со злокачественной гипертензией. В то же время у больных с эссенциальной и почечной гипертензией такого повышения отмечено не было, что авторы объясняют отсутствием распространенного повреждения эндотелия у этих пациентов [53].

#### Заключение

Таким образом, изменения микроциркуляции при АГ сложны и многообразны. Выше показано, что они могут быть связаны не только с патологией самих микрососудов, но и с нарушением тока крови, различными реологическими расстройствами, что в конечном итоге влияет на состояние перфузии внутренних органов, в том числе жизненно важных. Однако до настоящего времени практически отсутствуют данные о влиянии выявленных расстройств при АГ на прогноз.

Основной целью лечения больных АГ является не только снижение АД, но и защита органов-мишеней, поэтому назначение лекарственных препаратов

с позиции их влияния на микроциркуляторное русло является актуальным дифференцированным и индивидуализированным подходом к непростой задаче лечения таких пациентов.

### Литература

1. Маколкин, В. И. Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии / В. И. Маколкин // Кардиология. – 2006. – № 2. – С. 83-85.
2. Барт, Б. Я. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста: Результаты многоцентрового клинического исследования и практическая реализация их использования в поликлинических условиях / Б. Я. Барт, Е. В. Кудина, Б. Н. Мамцев // Российский кардиологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 60-64.
3. Mac Mahon, S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease / S. Mac Mahon // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 765-774.
4. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни / В. И. Маколкин [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 5. – С. 60-67.
5. Primary and secondary microcirculatory disorders in essential hypertension / F. Jung [et al.] // Clin. Investig. – 1993. – Vol. 71. – N 2. – P.132-138.
6. Абрамович, С. Г. Особенности микроциркуляции и сосудистой реактивности у пожилых больных с гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца / С. Г. Абрамович // Клиническая медицина. – 2000. – № 3. – С. 23-25.
7. Состояние микроциркуляции, гемостаза и реологические свойства крови при гриппе и других ОРВИ у больных гипертонической болезнью / Б. П. Богомолов [и др.] // Тер. архив. – 2001. – № 11. – С. 7-11.
8. Imig, J. D. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension / J. D. Imig, G. L. Anderson // Ibid. – 1991. – Vol. 17. – P. 317-322.
9. Шляхто, Е. В. Реологические свойства крови и функция эндотелия у больных гипертонической болезнью / Е. В. Шляхто, О. М. Моисеева, Е. А. Лясникова // Кардиология. – 2004. - № 4. – С. 20-23.
10. Struijser, A. Microcirculation in hypertension / A. Struijser, H. A. Boudier // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 1. – P. 32-37.
11. Гогин, Е. Е. Микроциркуляция при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / Е. Е. Гогин // Тер. архив. – 2006. – № 4. – С. 5-9.
12. Lévy, B. I. The importance of microcirculation and tissue perfusion in hypertension / B. I. Lévy // Curr. Med. Res. Opin. – 2005. – Vol. 21. – N 5. – P. 1-6.
13. Cicco, G. Red blood cell (RBC) deformability, RBC aggregability and tissue oxygenation in hypertension / G. Cicco, A. Pirrelli // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol. 21. - N 3 – 4. – P. 169-177.
14. Шабанов, В. А. Изменения реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью / В. А. Шабанов, Е. В. Терёхина, В. А. Костров // Тер. архив. – 2001. – № 10. – С. 70-73.

15. McHedlishvili, G. Basic factors determining the hemorheological disorders in the microcirculation / G. McHedlishvili // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 30. – N 3-4. – P. 179-180.
16. Baskurt, O. K. Blood rheology and hemodynamics / O. K. Baskurt, H. J. Meiselman // Semin. Thromb. Hemost. – 2003. – Vol. 29. – N 5. – P. 435-450.
17. Hemorheological alterations in hypertensive patients / P. Foresto [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 35. – N 1-2. – P. 135-138.
18. Evaluation of hemorheological parameters and red cell morphology in hypertension / V. Turchetti [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol. 21. – N 3-4. – P. 285-289.
19. Lipowsky, H. H. Microvascular rheology and hemodynamics / H. H. Lipowsky // Microcirculation. – 2005. – Vol. 12. – N 1 – P. 5-15.
20. Rheological properties of blood and parameters of platelets aggregation in arterial hypertension / E. Konstantinova [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 35. – N 1-2. – P. 135-138.
21. Система гемостаза и артериальная гипертензия / Т. Е. Цимбалова [и др.] // [Электронный ресурс]. – 2007. – Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/cardio/hemhyp.htm>. – Дата доступа: 25.10.2007.
22. Barshtein, G. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis / G. Barshtein, R. Ben-Ami, S. Yedgar // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2007. – Vol. 5. – N 4 – P. 743-752.
23. Blood rheology in men with essential hypertension and capillary rarefaction / G. Ciuffetti [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2002. – Vol. 16, N 8. – P. 533-537.
24. Петухов, И. В. Возможность использования оценки состояния деформируемости эритроцитов в прогнозировании формирования артериальной гипертензии / И. В. Петухов // Мед. Новости. – 2004. – № 4. – С. 71-73.
25. Соловьева, Т. И. Микрогемореологические нарушения: характеристика и клиническое значение / Т. И. Соловьева, Е. А. Лукина // Тер. Архив. – 2006. – № 2. – С. 87-91.
26. Ивенс, И. Механика и термодинамика биологических мембран / И. Ивенс, Р. Скейлак. – М.: Мир, 1982 – 256 с.
27. Зинчук, В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук – 2001. – Т.32. – №3. – С. 66-78.
28. Association between arterial stiffness and the deformability of red blood cells (RBCs) / S. S. Lee [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2006. – Vol. 34. – N 4. – P. 475-481.
29. On the interrelationships between erythrocyte aggregation, plasma viscosity and the total peripheral resistance in arterial hypertension / S. Stoeff [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 30. – N 3 – 4. – P. 439-441.
30. Razavian, S. M. Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension / S. M. Razavian // Hypertension. – 1992. – Vol. 20. – N 2. – P. 247-252.

31. Zannad, F. Haemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy / F. Zannad // J. Hypertens. – 1988. – Vol. 6. – N 4. – P. 293-297.
32. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз у больных гипертонической болезнью / К. Ю. Конколь [и др.] // Здравоохранение. – 1998. – № 1. – С. 7-8.
33. Willoughby, S. Platelets and cardiovascular disease / S. Willoughby, A. Holmes, J. Loscalzo // Eur. J. Cardiovasc. Nurs. – 2002. – Vol. 1. – N 4. – P. 273-288.
34. Platelet aggregation is significantly associated with cardiovascular mortality in elderly patients / Kin Kyoko [et al.] // Geriatrics and Gerontology International. – 2004. – N 4. – P. 206–214.
35. Ощепкова, Е. В. Утренний подъем АД (по данным суточного мониторирования) и агрегация тромбоцитов у больных гипертонической болезнью / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, Л. В. Филатова // Тер.архив. – 2000. – № 4. – С. 47-51.
36. Dockrell, M. E. C. Platelet aggregation in young men with contrasting predisposition to high blood pressure / M. E. C. Dockrell, B. R. Walker, J. P. Moon // Am. J. Hypertens. – 1999. – Vol. 12. – P. 115-119.
37. Touyz, R. M. Intracellular  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  and  $K^{+}$  in platelets and erythrocytes of essential hypertension patients: relation to blood pressure / R. M. Touyz, F. J. Milne, S. G. Reinach // Clin. and Exp. Hypertens. – 1992. – Vol. 14, N 6. – P. 1189–1209.
38. Lechi, C. Increased platelet aggregation and intracellular calcium in hypertensive patients: effect of cyclooxygenase blockade / C. Lechi // J. Human Hypertens. – 1989. – N 7. – P. 160-161.
39. Gleeup, G. V. J. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients / G. V. J. Gleeup, K. Winther // Eur. J. Clin. Invest. – 1995. – N 4. – P. 266-270.
40. Носов, В. П. Снижение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста / В. П. Носов, Н. Н. Боровков, О. Г. Батюкова // Клиническая медицина. – 2005. – № 12. – С. 32-36.
41. Association of platelet function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy, transient myocardial ischemia, and coronary artery disease / Ye. Gabbasov [et al.] // Platelets. – 1998 – Vol. 9. – N 3-4. – P. 191-195.
42. Иванов, К. П. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии / К. П. Иванов, Н. Н. Мельникова // Вестник РАМН. – 2004. – № 4. – С. 3-9.
43. Козловский, В. И. Активация лейкоцитов, роль в повреждении эндотелия и развитии сердечно-сосудистой патологии / В. И. Козловский, А. В. Акуленок // Вестник ВГМУ. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 5-13.
44. Моисеева, О. М. Сердечный фиброз и функциональная активность лейкоцитов у больных гипертонической болезнью / О. М. Моисеева, Г. М. Алешина, Т. Г. Иванова // Вестник РАМН. – 2006. – № 8. – С. 3-7.

45. Wagner, Denisa D. Platelets in Inflammation and Thrombosis / D. Wagner Denisa, C. Peter Burger // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 2131-2137.
46. Abbitt, K. B. The influence of hematological and rheological properties of the blood on leukocyte adhesion, studied in a whole blood, in vitro flow system / K. B. Abbitt, G. B. Nash // *J. Physiol. Proc.* – 2000. – P. 142-143.
47. Lee, A. J. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study / A. J. Lee // *Br. Heart J.* – 1993. – Vol. 69, N 4. – P. 338-342.
48. Born, G. V. R. Fibrinogen: How to explain its risk factor status // *Hemostasis, Inflamm. and Cardiovasc. Disease: abstr. 3rd Int. Fibrinogen Symp. Ulm, May 3–4, 1996* / G. V. R. Born // *Fibrinolysis.* – 1996. – Vol.10, N1. - Suppl. – P.C1.
49. Kennel, W. B. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study / W. B. Kennel [et al.] // *JAMA.* – 1987. – Vol. 258 – P. 1183-1186.
50. Lowe, G. D. O. Epidemiology of haematocrit, white cell count, red cell aggregation and fibrinogen: the Glasgow Monica Study / G. D. O. Lowe // *Clin. Hemorheol.* – 1992. – Vol. 12. – P. 535-544.
51. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension / A. D. Blann [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1993. – Vol. 7. – P. 107–111.
52. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension / R. Pedrinelli [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 14–18.
53. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin / M. C. Verhaar [et al.] // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P. 145-150.