

ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ СТАРЕНИЕМ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Абдрашитова А.Т.

Астраханская государственная медицинская академия, г. Астрахань

РЕЗЮМЕ

У пациентов с метаболическим синдромом и преждевременным старением по результатам суточного мониторинга артериального давления наблюдается недостаточное снижение систолического и диастолического давления в ночное время. На основании значения среднесуточного пульсового артериального давления 55,0 (51,0; 60,0) мм рт. ст. пациентов с преждевременным старением можно отнести в группу риска по возникновению сердечно-сосудистых осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременное старение, метаболический синдром, суточное мониторирование артериального давления.

Введение

Пандемия метаболического синдрома (МС) охватила весь мир, его распространенность варьирует от 20 до 40%. При наличии МС риск развития сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета 2-го типа возрастает в 3–6 раз [1, 2]. МС – это сочетание ряда факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как абдоминально-висцеральное ожирение, атерогенная дислипидемия, гипертензия. Существует несколько гипотез развития МС, из которых ведущей является теория с развитием инсулинорезистентности [3, 4].

В настоящее время наметилась четкая тенденция к увеличению продолжительности жизни и глобальному постарению населения на планете. Старые люди существенно чаще и дольше болеют, постарение сопровождается значительным ростом затрат на лечение болезней старости. В связи с этим возник повышенный интерес к проблеме старения [5]. Старение может протекать физиологически и преждевременно. При преждевременном старении возникает раннее снижение приспособительных механизмов всех физиологических систем организма, происходит существенное снижение физической и умственной активности, что способствует раннему развитию возрастной патологии

[6]. Преждевременное старение диагностируют на основании определения биологического возраста. О преждевременном старении можно говорить, если биологический возраст опережает календарный [7].

Изучение МС с позиций глобального постарения населения на планете весьма актуально, поскольку он чаще встречается у пациентов старше 35 лет. Кроме того, МС сочетает в себе множество предпосылок для развития преждевременного старения, одна из которых артериальная гипертензия.

Цель исследования – мониторинг артериального давления у пациентов с преждевременным старением в рамках метаболического синдрома.

Материал и методы

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия приняли участие 150 человек (92 мужчины (61%) и 58 женщин (39%)) с МС в возрасте от 30 до 60 лет (47,0 (39,0; 53,0) года). Диагностика МС была основана на критериях, предложенных экспертами ВНОК (2009): основной признак – окружность талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин; дополнительные – артериальное давление (АД) не менее 130/85 мм рт. ст., повышение уровня триглицеридов не менее 1,7 ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности более 3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в

✉ Чернышева Елена Николаевна, тел. 8 (8512) 73-55-54; e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

плазме крови натощак не менее 6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах 7,8–11,1 ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС.

Протокол исследования включал антропометрическое обследование (измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) (см), отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); индекса массы тела (ИМТ) ($ИМТ = МТ/Р^2$, где МТ – масса тела, кг; Р – рост, м)) и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 ч голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы (ммоль/л) натощак, уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора Insulin AccuBind Elisa методом ИФА, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле $Г \cdot И/22,5$, где Г – глюкоза, ммоль/л; И – инсулин, мкЕд/мл. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности. Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л). Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: $ХС ЛПОНП = ОХС - ХС ЛПНП - ХС ЛПВП$. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $(ОХС - ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП$.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 60 и моложе 30 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 мес, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства более 6 мес.

Преждевременное старение диагностировали с помощью определения биологического возраста и коэффициента скорости старения (КСС) по формулам А.Г. Горелкина и Б.Б. Пинхасова [8]. При КСС от 0,95 до 1,05 делают заключение о соответствии скорости старения норме, если КСС менее 0,95 – о замедлении старения, при КСС более 1,05 – об ускорении старения.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью амбулаторной

системы суточного мониторирования артериального давления и пульса ТМ-2421 фирмы A&D Company Ltd. (Япония) на фоне гипотензивной терапии. СМАД проводили 24 ч с интервалом в 15 мин днем (с 06:01 до 23:00) и 30 мин ночью (23:01 до 06:00). Пациенты вели дневник с регистрацией повседневных ситуаций. Результаты расценивались как достоверные, если во время автоматической обработки было исключено не более 15% измерений [9]. Оценивали следующие показатели СМАД: среднедневные, средненочные и среднесуточные значения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД); среднесуточный показатель пульсового АД (ПАД); среднесуточный показатель числа сердечных сокращений (ЧСС); величину утреннего подъема (ВУП) – разница максимального и минимального артериального давления в определенном временном интервале; суточный индекс (СИ) САД и ДАД – степень ночного снижения артериального давления. На основании оценки степени ночного снижения АД выделены следующие типы суточных кривых АД:

- 1) *dippers* – снижение АД в ночное время на 10–22% (норма);
- 2) *non-dippers* – снижение АД в ночное время менее чем на 10%;
- 3) *over-dippers* – ночное падение АД более чем на 22%;
- 4) *night-peakers* – преобладание ночного АД над дневным.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро–Уилки. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде $Me (LQ; UQ)$, где Me – медиана, центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исходно все пациенты с МС были разделены на группы: 1-я группа – пациенты с преждевременным старением, 2-я группа – пациенты с физиологическим старением. Сравнительная характеристика показателей темпа старения и критериев включения в исследование представлена в табл. 1.

В группе с преждевременным старением биологический возраст опережает календарный на 8,1 года и КСС в 1,5 раза выше, чем у пациентов с физиологическим старением. При преждевременном старении возникает раннее снижение приспособительных механизмов всех физиологических систем организма, происходит существенное снижение физической и умственной активности. Преждевременное старение способствует раннему развитию возрастной патологии – ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, а возникновение болезней ускоряет темп старения человека. Пациентов с МС можно отнести к группе высокого риска по развитию возрастной патологии.

В ранее проведенных исследованиях уже был установлен факт преждевременного старения на основании изучения процесса апоптоза у пациентов с МС [10], доказано влияние перекисного окисления липи-

дов и инсулинорезистентности на развитие преждевременного старения [11, 12].

После формирования групп по темпу старения проводили исследование показателей СМАД (табл. 2). При оценке показателей имеют место статистически значимые различия по среднесуточному САД и ДАД, средненочному САД и ДАД, ВУП САД, среднесуточной ЧСС у пациентов исследуемых групп ($p < 0,05$).

При анализе СИ САД у больных с преждевременным старением отмечено, что non-dippers встречается у 76% (89), dippers у 22% (26), night-peakers у 2% (2) пациентов. При физиологическом старении non-dippers имеет место у 27,3% (9), dippers у 63,6% (21), over-dippers у 9,1% (3) пациентов. Аналогичная картина складывается при изучении СИ ДАД. У пациентов с преждевременным старением non-dippers в 58% (68), dippers в 36,8% (43), over-dippers в 3,4% (4), night-peakers в 1,8% (2). Из полученных результатов

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей темпа старения и критериев включения в исследование пациентов с метаболическим синдромом (Me (LQ; UQ))		
Показатель	Больные с метаболическим синдромом (n = 150)	
	1-я группа (78% (117/150))	2-я группа (22% (33/150))
Календарный возраст, лет	44,0 (39,0; 51,0)	46,0 (42,0; 52,0)
Коэффициент скорости старения	1,52 (1,3; 1,63)	0,99 (0,92; 1,01)*
Биологический возраст, лет	52,1 (47,4; 59,6)	47,3 (43,2; 53,5)*
Индекс массы тела, кг/м ²	40,4 (34,7; 41,8)	32,5 (30,5; 33,3)*
Окружность талии, см	131,0 (124,0; 140,0)	105,0 (101,0; 112,0)*
Окружность бедер, см	120,0 (112,0; 135,0)	126,0 (116,0; 132,0)
Глюкоза, ммоль/л	6,1 (5,8; 6,4)	5,9 (5,5; 6,3)
Инсулин, мкЕд/мл	49,3 (36,6; 54,1)	29,8 (26,7; 31,8)*
НОМА-IR	13,57 (9,24; 18,1)	6,8 (5,9; 9,0)*
Общий холестерин, ммоль/л	6,9 (6,4; 7,4)	6,1 (6,0; 6,4)
Триглицериды, ммоль/л	3,2 (2,4; 3,6)	2,15 (2,03; 2,25)*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,23 (3,8; 4,8)	4,0 (3,5; 4,2)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,9; 1,35)	1,11 (1,0; 1,4)
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,45 (1,1; 1,7)	0,98 (0,92; 1,02)*
Коэффициент атерогенности	4,3 (3,5; 5,2)	4,5 (3,3; 4,9)

* $p < 0,05$ – при сравнении исследуемой группы и контроля.

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных показателей суточного профиля артериального давления у пациентов с преждевременным и физиологическим старением при метаболическом синдроме (Me (LQ; UQ))		
Показатель	Больные с метаболическим синдромом (n = 150)	
	1-я группа (78% (117/150))	2-я группа (22% (33/150))
Среднесуточная ЧСС, уд./мин	85,0 (80,0; 90,0)	74,0 (72,0; 78,0)*
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	55,0 (51,0; 60,0)	52,0 (50,0; 54,0)
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	152,0 (146,0; 160,0)	142,0 (138,0; 149,0)*
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	97,0 (90,0; 99,0)	90,0 (85,0; 91,0)*
Среднедневное САД, мм рт. ст.	155,0 (149,0; 162,0)	149,0 (144,0; 158,0)
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	99,0 (91,0; 101,0)	91,0 (84,0; 94,0)
Средненочное САД, мм рт. ст.	141,0 (137,0; 148,0)	131,0 (128,0; 137,0)*
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	85,0 (79,0; 88,0)	76,0 (72,0; 80,0)*
ВУП САД, мм рт. ст.	57,0 (39,0; 58,0)	35,0 (27,0; 40,0)*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	27,0 (21,0; 28,0)	29,0 (24,0; 30,0)

* $p < 0,05$ – при сравнении групп с преждевременным и физиологическим старением.

следует, что у пациентов с преждевременным старением на момент исследования было недостаточное снижение САД и ДАД в ночное время, ночная гипертензия.

Обсуждение

У пациентов с преждевременным старением отмечена стойкая тахикардия в течение суток 85,0 (80,0; 90,0) уд./мин. Это может быть связано с тем, что в регуляции активности симпатической нервной системы активное участие принимает инсулин в ответ на прием пищи (при голодании активность данной системы снижается, после приема пищи возрастает). У пациентов с МС и преждевременным старением, имеет место выраженная гиперинсулинемия – 49,3 (36,6; 54,1) мкЕд/мл, которая приводит к стимуляции симпатической нервной системы, повышению содержания катехоламинов в крови и, как следствие, стойкой тахикардии. Кроме того, ряд исследований показывают, что существует взаимосвязь между ЧСС и ожирением, уровнем АД [13]; концентрацией триглицеридов; нарушением толерантности к глюкозе. То есть у пациентов с тахикардией часто имеют место компоненты МС.

В ряде исследований установлено, что показатель ПАД является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Условной нормой этого показателя для стратификации риска считается 53 мм рт. ст. [14]. В данном исследовании у пациентов с преждевременным старением среднесуточное ПАД составило 55,0 (51,0; 60,0) мм рт. ст., что дает основание отнести этих пациентов в группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с физиологическим старением ПАД составил 52,0 (50,0; 54,0) мм рт. ст.

Недостаточное снижение артериального давления в ночной период в настоящее время является хорошо документированным фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [15]. По полученным результатам, при преждевременном старении преобладают пациенты non-dippers по СИ САД (76%) и СИ ДАД (58%). Это еще раз подтверждает тот факт, что пациенты с преждевременным старением относятся к группе высокого риска по данным осложнениям.

В ряде исследований доказано, что в период с 06:00 до 12:00 наблюдается резкий подъем АД, повышение сосудистого тонуса. Кроме того, это единственный период в течение суток, когда наблюдается повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности [16]. В утренние часы происходит рост активности симпатиче-

ской и снижение активности парасимпатической системы. Отсюда следует, что выраженное повышение АД в утренние часы в сочетании с нейрогуморальными изменениями может являться триггером каскада процессов, крайне неблагоприятных в плане сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому один из важных показателей, который был изучен, это ВУП САД и ДАД. Условная норма данного показателя менее 56,5 мм рт. ст. В группе с преждевременным старением данный показатель составляет 57,0 (39,0; 58,0) мм рт. ст.

Полученные результаты СМАД можно использовать для подбора рациональной гипотензивной терапии пациентам с МС и преждевременным старением.

Заключение

Среди пациентов с метаболическим синдромом и преждевременным старением, по результатам суточного мониторирования артериального давления, преобладают лица с недостаточным снижением АД в ночное время (менее чем на 10%): по систолическому артериальному давлению – 76% пациентов, по диастолическому артериальному давлению – 58%.

На основании значения среднесуточного пульсового артериального давления 55,0 (51,0; 60,0) мм рт. ст. пациентов с преждевременным старением при метаболическом синдроме можно отнести в группу риска по возникновению сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Mancina G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // Hypertension. 2007. V. 49, № 1. P. 40–47.
2. Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H. et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study // Diabetes Care. 2005. V. 28, № 8. P. 2013–2018.
3. Александров О.В., Алехина Р.М., Григорьева С.П. Метаболический синдром // Рос. мед. журн. 2006. № 6. С. 50–54.
4. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕД-Пресс-информ, 2007. 224 с.
5. Москалев А.А. Старение и гены. СПб.: Наука, 2008. 358 с.
6. Белозерова Л.М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. Пермь, 2000. 58 с.
7. Донцов В.И., Крутько В.Н., Подколзин А.А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. М: Биоинформ-сервис, 2002. 464 с.
8. Пат. 2387374 РФ, МПК А61В5/107. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения // А.Г. Горелкин, Б.Б. Пинхасов. Заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

9. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.: РУДН, 1997. 32 с.
10. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Взаимосвязь апоптоза и процессов преждевременного старения у больных с метаболическим синдромом // Саратов. науч.-практ. мед. журн. 2012. Т. 8, № 2. С. 251–254.
11. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Донская М.Г. Процесс перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме // Кубан. науч. мед. вестн. 2013. № 1. С. 181–184.
12. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Индуктор апоптоза – белок р53 и инсулинорезистентность при метаболическом синдроме // Кубан. науч. мед. вестн. 2012. № 2. С. 186–190.
13. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Балашов В.И. Изучение взаимосвязи индекса массы тела, артериальной гипертензии, уровня инсулина крови у пациентов с синдромом инсулинорезистентности // Естественные науки. Журн. фундам. и приклад. исследований. 2004. № 8. С. 102–104.
14. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications // Hypertension. 2000. V. 35, № 3. P. 844–851.
15. Verdecchia P., Schilacci G., Borgioni C. et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis // Blood Press Monit. 1997. 2. P. 347–352.
16. Kapiotis S., Jilma B., Quehenberger P. et al. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex // Circulation. 1997. V. 96. P. 19–21.

Поступила в редакцию 19.06.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Чернышева Елена Николаевна (✉) – канд. мед. наук, докторант кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики АГМА (г. Астрахань).

Панова Тамара Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики АГМА (г. Астрахань).

Абдрашитова Аделя Тофкильевна – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики АГМА (г. Астрахань).

✉ **Чернышева Елена Николаевна**, тел. 8 (8512) 73-55-54; e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru

DAILY PROFILE PECULIARITIES OF BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH SENILISM IN THE FRAME OF METABOLIC SYNDROME

Chernysheva Ye.N., Panova T.N., Abdrashitova A.T.

Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russian Federation

ABSTRACT

Imperfect decrease of systolic and diastolic pressure at night is observed according to 24-hour blood pressure monitoring at patients with metabolic syndrome and senilism. According to average daily pulse arterial pressure 55.0 (51.0; 60.0) mm. of mercury column the patients with senilism are referred to the risk group to appear cardiovascular complications.

KEY WORDS: senilism, metabolic syndrome, 24-hour blood pressure monitoring.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 82–87

References

1. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*, 2007, vol. 49, no. 1, pp. 40–47.
2. Schmidt M.I., Duncan B.B., Bang H. et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*, 2005, vol. 28, no. 8, pp. 2013–2018.
3. Aleksandrov O.V., Alehina R.M., Grigor'eva S.P. *Russian*

- Medical Journal*, 2006, no. 6, pp. 50–54 (in Russian).
4. Rojtberg G.E. *Metabolic syndrome*. Moscow, MED-Press-inform Publ., 2007. 224 p. (in Russian).
 5. Moskalev A.A. *Senilism and genes*. St-Petersburg, Science Publ., 2008. 358 p. (in Russian).
 6. Belozerova L.M. *Methods for determination of the biological age of the mental and physical performance*. Perm', 2000. 58 p. (in Russian).
 7. Doncov V.I., Krut'ko V.N., Podkolzin A.A. *Fundamental mechanisms of aging prevention*. Moscow, Bioinformservis Publ., 2002. 464 p. (in Russian).
 8. Gorelkin A.G., Pinhasov B.B. *Method of determining the biological age of the person and the rate of aging*. Patent 2387374 Russian Federation, MPK A61B5/107, no. 2008130456/14; zajavl. 22.07.2008; opubl. 27.04.2010. Bjul. no. 12 (in Russian).
 9. Kobalava Zh.D., Tereshhenko S.N., Kalinkin A.L. *Daily monitoring of arterial pressure: methodological aspects and clinical significance*. Moscow, Peoples' Friendship University of Russia Publ., 1997. 32 p. (in Russian).
 10. Chernysheva Ye.N., Panova T.N. *Saratov Scientific-Practical Medical Journal*, 2012, vol. 8, no. 2, pp. 251–254 (in Russian).
 11. Chernysheva Ye.N., Panova T.N., Donskaya M.G. *Kuban Medical Scientific Herald*, 2013, no. 1, pp. 181–184 (in Russian).
 12. Chernysheva Ye.N., Panova T.N. *Kuban Medical Scientific Herald*, 2012, no. 2, pp. 186–190 (in Russian).
 13. Chernysheva Ye.N., Panova T.N., Balashov V.I. *Natural science. Journal of Fundamental and Applied Research*, 2004, no. 8, pp. 102–104 (in Russian).
 14. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*, 2000, vol. 35, no. 3, pp. 844–851.
 15. Verdecchia P., Schilacci G., Borgioni C. et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit.*, 1997, 2, pp. 347–352.
 16. Kapiotis S., Jilma B., Quehenberger P. et al. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation*, 1997, vol. 96, pp. 19–21.

Chernysheva Yelena N. (✉), Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russian Federation.

Panova Tamara N., Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russian Federation.

Abdrashitova Adelya T., Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan, Russian Federation.

✉ **Chernysheva Yelena N.**, Ph. +7-8512-73-55-54; e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru