

Н. І. Горбенко, В. В. Козар, О. В. Іванова

ВПЛИВ ЕНДОГЕННОГО Й ЕКЗОГЕННОГО ЕСТРАДІОЛУ НА СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У САМИЦЬ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

УДК [612.018.2:615.25651+612.115]612-084:618.11-007.87

Н. И. Горбенко, В. В. Козарь, О. В. Иванова

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОГО И ЭКЗОГЕННОГО ЭСТРАДИОЛА НА СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У САМОК КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

В эксперименте показано, что дефицит эстрогенов является независимым индуцирующим фактором активации прокоагулянтного звена гемостаза, о чем свидетельствует достоверное увеличение концентрации фибрин(оген)а, D-димера и уровня антител к кардиолипину в овариэктомированных крыс. Сочетание гипоестрогении и метаболического синдрома усиливало дисбаланс коагуляционной системы у животных. Введение 17 β -эстрадиола значительно снижало концентрацию фибрин(оген)а, D-димера и уровня антител к кардиолипину, то есть обладало протективным эффектом относительно коагуляционных нарушений, обусловленных дефицитом эстрогенов в сочетании с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, метаболический синдром, фибрин(оген), D-димер, антитела к кардиолипину, 17 β -эстрадиол.

UDC [612.018.2:615.25651+612.115]612-084:618.11-007.87

N. I. Gorbenko, V. V. Kozar, O. V. Ivanova

INFLUENCE OF ENDOGEN AND EXOGEN ESTRADIOL ON THE STATE OF COAGULATION HEMOSTASIS IN FEMALE RATS WITH METABOLIC SYNDROME

SI "V. Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Background. One of the considered factors of women cardiovascular disease at the menopause is the presence of metabolic syndrome (MetS), at the pathologic physiology of which the system of hemostasis. The aim of the study was to find out the concentration of fibrin(ogen), D-dimer and antibody level to cardioliipin within the ovariectomy rats with MetS and at the condition of administration of 17 β -estradiol.

Methods. The research was conducted on the 3 month Wistar rats with ovariectomy. MetS induction was made by the way of long-lasting (during two months) administration of fructose with the drinking water at the concentration of 200 g per liter (high fructose diet). The 17 β -estradiol was administrated in peroral way at the concentration 0,2 mg/kg of b.m. the first day of experiment.

Results. It has been shown that the deficit of estrogens causes the functional disorder of coagulation hemostasis mechanisms that is proved by the concentration increase of fibrin(ogen), D-dimer and antibody to cardioliipin in the blood. The combination of hypoeostrogenia with MetS causes the increase of hemocoagulation system disorders. The 17 β -estradiol made normalizing influence on the concentration of analytes that can prove its positive influence to prevent the development of thrombogenic disorders at the conditions of metabolic syndrome with estrogens deficit.

Conclusions. The estrogens deficit is the independent reason to activate procoagulation link of hemostasis system. The combination of hypoeostrogenia with MetS enforces the misbalance of coagulation hemostasis. The 17 β -estradiol restrains hemocoagulation disorder manifestations.

Key words: deficiency of estrogens, metabolic syndrome, fibrin(ogen), D-dimer, anticardioliipin antibodies, 17 β -estradiol.

Розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) в усьому світі серед населення різного віку прогресує, що становить важливу медико-соціальну проблему. За наявності МС ризик серцево-судинних захворювань збільшується удві-

чі, цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) — у п'ять разів, показник загальної смертності — у 1,5 рази порівняно з особами без ознак даного синдрому [1]. Дефіцит естрогенів, що виникає після менопаузи, розглядають як додатковий фактор МС,

який суттєво підвищує кардіоваскулярні захворювання та ЦД 2 у жінок. Підтвердженням є той факт, що в періоді постменопаузи прогресивно зростає не лише захворюваність, а й смертність жінок від серцево-судинних захворю-



вань, яка навіть перевищує аналогічні показники серед чоловіків [2].

Однією з важливих складових МС, що спричинює ішемічні ушкодження різних органів і тканин, зокрема серцево-судинної системи, є посилення прокоагуляційного статусу [3]. Як відомо, естрогени є важливими регуляторами функції ендотелію, мають протизапальні властивості, впливають на реологічні властивості крові. Поєднання дефіциту естрогенів та етіологічних факторів МС зумовлює посилення порушень гемостазу й ішемічних ушкоджень різних органів і тканин, зокрема серцево-судинної системи. Результати клінічних досліджень свідчать, що у жінок із постменопаузальним МС зафіксовано більш високу коагуляційну активність і підвищений ризик тромбоемболії, ніж у жінок такого ж віку без МС [4].

До молекулярних факторів ризику тромбозу зараховують, зокрема, підвищені концентрації фібрин(оген)у, D-димеру, антитіл до кардіоліпіну. Передумовою зростання рівня маркерів активації гемостазу є запалення низької інтенсивності, порушення атромбогенної активності ендотелію, оксидативний стрес, підвищення експресії молекул клітинної адгезії тощо, асоційовані з МС [5].

Вважають, що фібрин(оген) як маркер запального процесу й один із важливих гемокоагуляційних факторів тісно пов'язаний із ризиком серцево-судинних захворювань, інсульту та є сильним і незалежним фактором атеротромбозу [6]. Установлено, що за умов МС інсулінорезистентність і гіперглікемія зменшують чутливість фібрин(оген)у до фібринолітичних агентів, а підвищена концентрація інгібітора активатора плазміногену (PAI-1) пригні-

чує процеси його деградації, що робить вагомий внесок у посилення прокоагулянтного стану [7].

Підвищення концентрації одного з головних маркерів активації системи гемостазу D-димеру є важливим фактором посилення процесів коагуляції та фібринолізу, оскільки він відображає як утворення, так і лізис фібрин(оген)у. Незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику збільшення рівня D-димеру є передвісником майбутніх венозної тромбоемболії й артеріального тромбозу у жінок у постменопаузі [8].

З активацією атеросклеротичного процесу та вторинною тромбофілією пов'язують також підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА), основною фракцією яких є антитіла до кардіоліпіну. Оскільки АФА блокують фосфоліпід-білкові комплекси мембран ендотелію, тромбоцитів, еритроцитів тощо, збільшення концентрації АФА проявляється у зниженні тромборезистентності ендотелію та дисбалансом у системі гемостазу. Вважають, що підвищення рівня АФА може бути першою ознакою передчасного атеросклерозу. Високі рівні антитіл до кардіоліпіну можуть бути асоційовані з майбутнім ішемічним інсульту у жінок, але не у чоловіків [9].

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що один із компонентів гормонозамісної терапії (ГЗТ) естрадіол має виражений антиатерогенний ефект завдяки нормалізуючому впливу на ліпідний метаболізм, функцію ендотелію та наявності протизапальних властивостей. Він запобігає (зменшує) ризику ускладнень і смерті від кардіоваскулярної патології, покращує

чутливість тканин до дії інсуліну, проявляючи антидіабетогенний ефект, тощо [10]. Продемонстровано, що ГЗТ знижує рівні таких тромбогенних маркерів, як фібрин, D-димер, послаблює прояви аутоімунної агресії, що впливає на зменшення кардіо- та цереброваскулярних подій у жінок у постменопаузі [11].

Водночас вплив ГЗТ на стан коагуляційного гемостазу не є однозначним. Так, були наведені дані про те, що застосування ГЗТ пов'язане з підвищеним ризиком артеріального та венозного тромбозу. Подальші дослідження встановили, що протромбічні ефекти ГЗТ залежали від дози естрогену, типу й особливостей прогестагенного компонента і їх комбінацій з естрадіолом, тривалості та способу застосування ГЗТ (пероральний чи трансдермальний), віку жінок і часу після настання менопаузи, наявності чи відсутності у пацієнтів тромбогенного фенотипу тощо [12].

Сьогодні тривають дослідження механізмів регуляції естрогенами агрегатного стану крові. Зокрема, була продемонстрована здатність естрогенів індукувати експресію ендотеліального PAI-1, що ще раз підтверджує важливу роль статевих гормонів у регулюванні судинного гемостазу [13].

Таким чином, для розширення уявлення про механізми розвитку протромботичного стану необхідні визначення специфічних маркерів коагуляції, екзогенного естрогену й оцінка його впливу на гемостатичний потенціал крові за умов метаболічного дисбалансу на тлі дефіциту естрогенів.

Мета роботи — визначити вплив ендogenousого й екзогенного естрадіолу на концентрації фібрин(оген)у, D-димеру і



рівень антитіл до кардіоліпіну в оварієктомованих щурів із МС.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 3-місячних щурах-самицях популяції Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двобічної оварієктомії під легким ефірним наркозом. Експеримент розпочинали через 2 тиж. після хірургічного втручання. Індукцію МС здійснювали шляхом хронічного (протягом 2 міс.) надходження фруктози (використання високофруктозної дієти — ВФД) з питною водою в концентрації 200 г/л. Вводили 17 β -естрадіол перорально за допомогою зонда дозою 0,2 мг/кг маси тіла у вигляді суспензії один раз на добу, починаючи з 1-го дня експерименту. Усі експериментальні тварини були розподілені на такі групи: «Інтактний контроль» (n=6); «Оварієктомія» (n=6); «Оварієктомія + ВФД + плацебо» (n=6); «Оварієктомія + ВФД + 17 β -естрадіол» (n=6). Загальна кількість — 24 тварини. У щурів МС було верифіковано за показниками глюкозного гомеостазу, інсулінорезистентності та масою тіла.

Концентрацію фібрин(оген)у, D-димеру та рівні антитіл до кардіоліпіну в плазмі крові визначали напівкількісним методом за допомогою розробленого нами діагностикума для реакції латексної аглютинації з чутливістю відповідно 375 нг/мл D-димеру, 7,6 мкг/мл фібрин(оген)у та за останнім титром антитіл, у якому спостерігали аглютинацію латексних частинок. D-димер, фібрин, антитіла до D-димеру та фібрину надані Інститутом біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України (Київ). Латексний діагностикум готували за методом J. Sin-

ger, C. Plotz (1956) та Пат. 63008 UA (2011). Утримання та маніпуляції з тваринами проводили згідно з положенням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Статистичний аналіз даних виконували за допомогою методу рангового аналізу варіацій за Крускалом — Уоллісом і апостеріорним порівнянням середніх значень за допомогою критерію Дана. Результати наведені у вигляді медіани (Me) та мінімальних і максимальних дат (min-max). Критичний рівень значущості при перевірці статистичної гіпотези приймали на рівні 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що гіпоестрогенія супроводжується підвищенням у плазмі крові щурів концентрації фібрин(оген)у в 1,5 рази, D-димеру майже в 5 разів, антитіл до кардіоліпіну в 3 рази порівняно з групою інтактних тварин (p<0,05) (табл. 1). Виявлені зміни свідчать про те, що дефіцит естрогенів є самостійним фактором зростання

концентрації молекулярних маркерів активації системи згортання крові, здатних підвищувати ризик тромботичних ускладнень.

В оварієктомованих щурів із МС спостерігали подальше зростання концентрації фібрин(оген)у (в 1,3 разу) та рівня антитіл до кардіоліпіну (майже в 2 рази) порівняно з групою оварієктомованих тварин без додаткового вуглеводного навантаження (p<0,05). Таким чином, поєднання дефіциту естрогенів із МС посилює дисбаланс коагуляційного гемостазу, особливо тієї ланки, яка є важливою складовою маніфестних проявів запального процесу і фактором високого тромботичного й атерогенного ризику, а саме підвищення рівнів фібрин(оген)у й АФА. Отримані результати збігаються із даними інших досліджень щодо важливої патогенетичної ролі кластерів МС (інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпидемії тощо) у посиленні атеротромботичного ризику та пов'язаних із ним коронарних подій [14].

Вірогідних змін концентрації D-димеру у групі оварієкто-

Таблиця 1

Показники коагуляційного гемостазу в плазмі крові оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом і за умов уведення 17 β -естрадіолу, Me, min-max, n=6

Група тварин	Концентрація D-димеру, нг/мл	Концентрація фібрин(оген)у, мкг/мл	Антитіла до кардіоліпіну, зворотний титр
Інтактний контроль	1250,0 (750÷1500)	32,4 (32,4÷32,4)	8,0 (8,0÷8,0)
Оварієктомія	6000,0 (6000÷6000)*	48,6 (32,4÷64,8)*	16,0* (16,0÷32,0)
Оварієктомія + ВФД + плацебо	6000,0 (3000÷6000)*	64,8 (64,8÷64,8)*, #	32,0 (32,0÷64,0)*, #
Оварієктомія + ВФД + 17 β -естрадіол	1250,0 (750÷1500)#, ##	26,6#, ## (15,2÷32,4)	8,0 (4,0÷16,0)#, ##

Примітка. * — статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи «Інтактний контроль», p<0,05; # — статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи «Оварієктомія», p<0,05; ## — статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи «Оварієктомія + ВФД + плацебо», p<0,05.



ваних щурів із МС щодо показників оварієктомованих тварин, яких утримували на звичайному раціоні віварію, не зафіксовано ($p > 0,05$). Отриманий результат указує на те, що основним фактором зростання концентрації D-димеру, біомаркера системи коагуляції/фібринолізу, є дефіцит естрогенів. Дані літератури підтверджують, що серед жінок після менопаузи підвищений рівень D-димеру незалежно пов'язаний із випадками кардіотромбозу, і моніторинг його рівня також можна розцінювати як маркер підвищеного коронарного ризику [7].

Введення 17 β -естрадіолу оварієктомованим щурам із МС нормалізувало концентрацію фібрин(оген)у, D-димеру та рівень антитіл до кардіоліпіну ($p < 0,05$; див. табл. 1). Таким чином, застосування екзогенного естрогену запобігає зростанню асоційованих із протромбічним станом маркерів, що підтверджує наявність у 17 β -естрадіолу протективного ефекту щодо коагуляційних розладів, спричинених дефіцитом естрогенів на фоні МС.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що дефіцит естрогенів ініціює активацію системи коагуляції/фібринолізу, підтвердженням чого було підвищення в крові концентрації специфічних маркерів ризику тромбозу — фібрин(оген)у, D-димеру й антитіл до кардіоліпіну, які відображають зростання гемостатичного потенціалу крові. Дані експерименту показують, що дефіцит естрогенів спричинює порушення функціонування механізмів коагуляційного гемостазу і є незалежним фактором, що провокує активацію атеротромбозу і має тісну асоціацію з предик-

цією серцево-судинних захворювань. Поєднання гіпоестрогенії з МС призводить до посилення розладів гемокоагуляційної системи, употужнюючи прокоагулянтний статус і підвищуючи ризик кардіоваскулярних ускладнень. За умов МС 17 β -естрадіол на фоні дефіциту естрогенів здатен нормалізувати рівень фібрин(оген)у, D-димеру й антитіл до кардіоліпіну, а отже, запобігати розвитку протромбогенних порушень, що узгоджується з результатами інших досліджень [15].

Отримані нами результати підтверджують дані літератури щодо дисбалансу факторів коагуляції та фібринолізу, які патогенетично пов'язані з атеротромбозом, і необхідності та доцільності подальшого дослідження впливу естрогенів на систему гемостазу при постменопаузальному МС.

Висновки

Дефіцит естрогенів — самостійний фактор ініціації прокоагулянтної ланки системи гемостазу, свідченням чого є підвищення концентрації таких молекулярних маркерів активації тромбозу, як фібрин(оген), D-димер і антитіла до кардіоліпіну. Метаболічний синдром на фоні гіпоестрогенії посилює дисбаланс коагуляційного гемостазу за рахунок подальшого зростання рівня досліджених протромбогенних факторів. Пероральне введення 17 β -естрадіолу гальмує прояви гемокоагуляційної дисфункції, що свідчить про перспективність подальшого дослідження його ролі в профілактиці порушень у системі згортання крові за умов постменопаузально-го МС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis* / S. Mottillo, K. B. Fi-

lion, J. Genest [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, N 14. – P. 1113–1132.

2. *Multimarker Prediction of Coronary Heart Disease Risk: The Women's Health Initiative* / H. C. Kim, P. Greenland, J. E. Rossouw [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, N 19. – P. 2080–2091.

3. *Pathophysiology of the proathrombotic state in the metabolic syndrome* / I. Palomo, R. Moore-Carasco, M. Alarcon [et al.] // *Front. Biosci. (Schol Ed).* – 2010. – N 2. – P. 194–208.

4. *Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers* / M. C. Chu, M. Cushman, R. Solomon, R. A. Lobo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199, N 5. – P. 526–537.

5. *Martinelli I. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology* / I. Martinelli, P. Bucciarelli, P. M. Mannucci // *Crit. Care. Med.* – 2010. – Vol. 38, N 2. – P. 3–9.

6. *Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis* / J. Danesh, S. Lewington, S. G. Thompson [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, N 14. – P. 1799–1809.

7. *Grant P. J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition* / P. J. Grant // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262, N 2. – P. 157–172.

8. *Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women* / R. E. Peeverill, H. J. Teede, E. Malan [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 2007. – Vol. 113, N 9. – P. 383–391.

9. *Jara L. J. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis* / L. J. Jara, G. Medina, O. Vera-Lastra // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* – 2007. – Vol. 32, N 2. – P. 172–177.

10. *Cignarella A. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease* / A. Cignarella, M. Kratz, C. Bolego // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 31, N 4. – P. 183–189.

11. *Genetic variation in estrogen receptor, C-reactive protein and fibrinogen does not predict the plasma levels of inflammation markers after longterm hormone replacement therapy* / M. P. de Maat, J. S. Madsen, B. Langdahl [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97, N 2. – P. 234–239.



12. *Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials* / R. A. Wild, C. Wu, J. D. Curb [et al.] // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 254–260.

13. *Estrogen regulates endothelial migration via plasminogen activator inhibitor (PAI-1)* / S. Gopal, S. Garibaldi, L. Goglia [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 18, N 8. – P. 410–416.

14. *Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women* / R. E. Peverill, H. J. Teede, E. Malan [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2007. – Vol. 113, N 9. – P. 383–391.

15. *Sandset P. M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis* / P. M. Sandset // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 131, N 1. – P. 4–7.

REFERENCES

1. Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Joseph L., Pilote L., Poirier P., Rinfret S., Schiffrin E.L., Eisenberg M.J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56 (14): 1113-1132.

2. Kim H.C., Greenland P., Rossouw J.E., Manson J.E., Cochrane B.B., Lasser N.L., Limacher M.C., Lloyd-Jones D.M., Margolis K.L., and Robinson J.G. Multimarker Prediction of Coronary Heart Disease Risk: The Women's Health Initiative. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (19): 2080-2091.

3. Palomo I., Moore-Carrasco R., Alarcon M., Rojas A., Espana F., Andres V., Gonzalez-Navarro H. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010; 2: 194-208.

4. Chu M.C., Cushman M., Solomon R., Lobo R.A. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (5): 526-537.

5. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010; 38 (2): 3-9.

6. Danesh J., Lewington S., Thompson S.G., Lowe G.D., Collins R., Kottis J.B., Wilson A.C., Folsom A.R., Wu K., Benderly M., Goldbourt U., Willett J., Kiechl S., Yarnell J.W., Sweetnam P.M., Elwood P.C., Cushman M.,

Psaty B.M., Tracy R.P., Tybjaerg-Hansen A., Haverkate F., de Maat M.P., Fowkes F.G., Lee A.J., Smith F.B., Salomaa V., Harald K., Rasi R., Vahtera E., Jousilahti P., Pekkanen J., D'Agostino R., Kannel W.B., Wilson P.W., Toftler G., Arocha-Picango C.L., Rodriguez-Larralde A., Nagy E., Mijares M., Espinosa R., Rodriguez-Roa E., Ryder E., Diez-Ewald M.P., Campos G., Fernandez V., Torres E., Marchioli R., Valagussa F., Rosengren A., Wilhelmsen L., Lappas G., Eriksson H., Cremer P., Nagel D., Curb J.D., Rodriguez B., Yano K., Salonen J.T., Nyssönen K., Tuomainen T.P., Hedblad B., Lind P., Loewel H., Koenig W., Meade T.W., Cooper J.A., De Stavola B., Knottenbelt C., Miller G.J., Cooper J.A., Bauer K.A., Rosenberg R.D., Sato S., Kitamura A., Naito Y., Palosuo T., Ducimetiere P., Amouyel P., Arveiler D., Evans A.E., Ferrieres J., Juhan-Vague I., Bingham A., Schulte H., Assmann G., Cantin B., Lamarche B., Després J.P., Dagenais G.R., Tunstall-Pedoe H., Woodward M., Ben-Shlomo Y., Davey Smith G., Palmieri V., Yeh J.L., Rudnicka A., Ridker P., Rodeghiero F., Toso A., Shepherd J., Ford I., Robertson M., Brunner E., Shipley M., Feskens E.J., Kromhout D., Dickinson A., Ireland B., Juzwishin K., Kaptoge S., Lewington S., Memon A., Sarwar N., Walker M., Wheeler J., White I., Wood A. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA.* 2005; 294 (14): 1799-1809.

7. Grant P.J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med.* 2007; 262 (2): 157-72.

8. Peverill R.E., Teede H.J., Malan E., Kotsopoulos D., Smolich J.J., McGrath B.P. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond).* 2007; 113 (9): 383-391.

9. Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 32 (2): 172-177.

10. Cignarella A., Kratz M., Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31 (4): 183-189.

11. De Maat M.P., Madsen J.S., Langdahl B., Bladbjerg E.M., Tofteng C.L., Abrahamsen B., Rejnmark L., Brixen K., Christensen K., Jespersen J., Kristensen S.R. Genetic variation in estrogen receptor, C-reactive protein and fibrinogen does not predict the

plasma levels of inflammation markers after longterm hormone replacement therapy. *Thromb Haemost.* 2007; 97 (2): 234-239.

12. Wild R.A., Wu C., Curb J.D., Martin L.W., Phillips L., Stefanick M., Trevisan M., Manson J.E. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause.* 2013; 20 (3): 254-260.

13. Gopal S., Garibaldi S., Goglia L., Polak K., Palla G., Spina S., Genazzani A.R., Genazzani A.D., Simoncini T. Estrogen regulates endothelial migration via plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Mol Hum Reprod.* 2012; 18 (8): 410-416.

14. Peverill R.E., Teede H.J., Malan E., Kotsopoulos D., Smolich J.J., McGrath B.P. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond).* 2007; 113 (9): 383-391.

15. Sandset P.M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res.* 2013; 131 (1): 4-7.

Надійшла 24.05.2013

