

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

© З.А. ГАББАСОВ, Е.В. РЫЖКОВА, 2014

УДК 616.127-005.8:616.155.2

Фенотип тромбоцитов и инфаркт миокарда

З.А. Габбасов¹, Е.В. Рыжкова²

¹ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ; ул. 3-я Черепковская, 15А, Москва, 121552, Российская Федерация;

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ; ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

Габбасов Zufar Akhafovich, доктор биол. наук, вед. научн. сотр., e-mail: zufargabbasov@yandex.ru

Рыжкова Евгения Викторовна, аспирант, ординатор

Закрытие коронарных артерий вследствие образования окклюзирующего тромба является основной причиной развития острого инфаркта миокарда. Основными компонентами образующегося тромба являются нити фибрина и клетки крови. Установлено, что в начальный период образования тромба его основными клеточными компонентами являются активированные тромбоциты, которые быстро стабилизируются волокнами фибрина со снижением удельной доли тромбоцитов в тромбе с течением времени. Формирование окклюзирующих тромбов сильно зависит от адгезивных свойств тромбоцитов и их быстрой реакции на стимулы, возникающие в пораженной сосудистой стенке. Этот обзор освещает роль мембранного фенотипа тромбоцитов в патофизиологии инфаркта миокарда. При описании фенотипа тромбоцитов мы остановились на количественных и качественных характеристиках поверхностного белкового состава мембран, наиболее важных для участия тромбоцитов в процессах свертывания крови, воспалительных реакциях и процессах заживления тканей после повреждения. Среди этих белков можно выделить гликопротеиновые рецепторы и интегрины (гликопротеин Ib, гликопротеин VI, интегрин α IIb β 3 и т. д.), прокоагулянтные белки (анионные фосфолипиды, факторы свертывания), молекулы клеточной адгезии (фибриноген, фактор Виллебранда, селектины и т. д.), хемокины (SDF-1) и некоторые мембранно-связанные провоспалительные белки (мСРБ). В заключение мы представим несколько новых клинических исследований, в которых рассматривается прогностическая ценность некоторых мембранно-связанных белков при острых коронарных синдромах для выявления пациентов с высоким риском развития коронарных событий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; атеросклероз; фенотип тромбоцитов.

Platelet phenotype in myocardial infarction

З.А. Gabbasov¹, Е.В. Ryzhkova²

¹ Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the RF, ulitsa Tret'ya Cherepkovskaya, 15A, Moscow, 121552, Russian Federation;

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the RF, ulitsa Delegatskaya, 20, stroenie 1, Moscow, 127473, Russian Federation

Gabbasov Zufar Akhafovich, Doctor of Biology, Leading Research Associate, e-mail: zufargabbasov@yandex.ru

Ryzhkova Evgeniya Viktorovna, Postgraduate, Resident Physician

Coronary artery occlusion due to thrombosis is the main cause of myocardial infarction. Thrombus consists of fibrin and blood cells. It is known that in the initiation of clot formation mainly take part activated platelets, which further are stabilized with fibrin. Formation of occluding thrombus is dependent on platelet adhesion and platelet rate response to vessel wall damage. This review is focused on membrane phenotype of platelets in pathogenesis of myocardial infarction. We paid attention to quantitative and qualitative characteristics of surface protein composition of membranes, which are important to thrombosis, inflammation and wound healing. We focused on glycoprotein (GP) receptors (GPIb, GP VI, integrin α IIb β 3), procoagulant proteins, etc. In conclusion we overview several recent studies, devoted to predictive value of membrane-associated proteins for acute coronary syndromes and high-risk patients identification.

Key words: myocardial infarction; atherosclerosis; platelet phenotype.

Введение.**Тромбоциты: их роль в гемостазе, воспалении и восстановлении тканей**

Тромбоциты – это небольшие, диаметром 2–4 мкм, циркулирующие в кровотоке безъядерные клеточные элементы, играющие важнейшую роль в процессах гемостаза и тромбоза. Тромбоциты образуются в костном мозге при фрагментации своих предшественников мегакариоцитов [1]. Из одного мегакариоцита образуется до 10 тысяч тромбоцитов. Продолжительность жизни циркулирующих тромбоцитов составляет 5–9 дней, затем происходит их утилизация ретикулоэндотелиальными клетками селезенки и печени.

Когда в результате внутрисосудистого вмешательства или разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки происходит повреждение стенки сосуда, циркулирующие тромбоциты первыми из всех клеточных элементов связываются с субэндотелиальным матриксом, формируя тромб. Накопление тромбоцитов в местах повреждения стенки сосуда определяется развитием специфических взаимодействий: тромбоцит – стенка сосуда (адгезия), тромбоцит – тромбоцит (агрегация) и тромбоцит – лейкоцит (агломинация), которые регулируются целым рядом поверхностных и растворимых белков. Так, например, адгезия тромбоцитов к коллагеновому матриксу стенки сосуда опосредуется взаимодействием гликопротеинового комплекса Ib-IX-V (GPIb-IX-V), гликопротеина VI (GPVI) и интегрин альфа2бета1 ($\alpha 2\beta 1$), которые находятся на поверхности тромбоцитов, с фактором вон Виллебранда (vWF) и коллагеном со стороны поврежденной стенки сосуда [2]. Адгезия тромбоцитов к экспрессируемому в зоне повреждения субэндотелиальному внеклеточному матриксу считается начальным этапом, который запускает активацию тромбоцитов. В последующем активированные тромбоциты формируют площадки для дальнейшего пополнения места повреждения

тромбоцитами и лейкоцитами [3]. Высвобождение и/или продукция клетками в месте повреждения растворимых агонистов (АДФ, тромбоксан А₂, тромбоцит-активирующий фактор, адреналин, серотонин и т. д.), усиливая активацию тромбоцитов, способствуют дальнейшему накоплению клеток. Далее, накапливаясь в зоне повреждения, активированные тромбоциты оказываются способными не только участвовать в развитии тромба, но и инициировать и/или ускорять воспалительные процессы в стенке сосуда [4].

Неактивированные тромбоциты проявляют очень слабую прокоагулянтную активность и не имеют на своей поверхности прокоагулянтных фосфолипидов. Эти фосфолипиды располагаются на внутренней поверхности мембраны и начинают экспрессироваться на поверхности активированных тромбоцитов благодаря особому механизму. Н. Hemker et al. назвали этот процесс «флип-флоп». При активации тромбоцитов прокоагулянтные фосфолипиды (в основном фосфатидилсерин) путем «флип-флопа» переносятся с внутренней поверхности на наружную. Так интактные тромбоциты становятся прокоагулянтными. Факторы свертывания связываются с прокоагулянтными липидами, приводя к активации фактора X и формированию комплекса протромбиназы [5].

Помимо очевидной роли в гемостазе и тромбозе, тромбоциты имеют важное значение в развитии атеросклероза, аллергии, ревматоидного артрита и даже рака. Установлено, что благодаря способности к высвобождению антимикробных пептидов и экспрессии паттерн-распознающих рецепторов тромбоциты являются также и специализированными клетками врожденного иммунитета, и модуляторами воспалительного ответа [6–9].

При атеросклерозе путем взаимодействия с циркулирующими лейкоцитами и клетками-предшественниками тромбоциты способствуют привлечению к месту повреждения клеток воспаления. Одним из

проявлений усиления таких межклеточных взаимодействий при атеросклерозе является образование и появление в кровотоке тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов [10]. Появление в кровотоке тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов способствует развитию локального воспаления через стимуляцию ролинга и последующего захвата лейкоцитов сосудистой стенкой. Тромбоциты, экспрессируя на своей поверхности белки клеточной адгезии, в основном Р-селектин, поддерживают привязку и ролинг лейкоцитов в местах повреждения. Такое межклеточное взаимодействие уменьшает скорость движения лейкоцитов вдоль поверхности стенки сосуда, позволяя им крепко адгезировать и впоследствии трансмигрировать в стенку сосуда [11]. Высокий уровень в крови остеонектин-положительных ядросодержащих клеток, несущих на своей поверхности тромбоцитарный антиген CD41, может являться независимым показателем наличия у пациента стенозирующих атеросклеротических поражений сосудов артериального русла [12]. Появление в периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца большого количества лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов может являться как важным компонентом системного воспаления, так и одним из путей индуцирования воспалительных процессов в стенке сосуда, которые могут приводить к дальнейшему развитию атеросклеротического повреждения и атеротромбозу [13]. Кроме того, было показано, что при острых коронарных синдромах тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты появляются в кровотоке значительно раньше, чем изменяются стандартные показатели активности/активации тромбоцитов или рутинные маркеры некроза миокарда, например такие, как СК-МВ или тропонин [14].

Еще одна сторона активного участия тромбоцитов в воспалительных реакциях отражается в их способности регулировать хоуминг клеток-предшественников в места повреждения тканей. Первоначально счи-

талось, что эндотелиальные и гладкомышечные клетки вновь формируемой стенки сосудов (в том числе неоинтимы) формируются исключительно из близлежащих клеток стенки сосуда, которые мигрируют в места повреждения и там пролиферируют. Однако более поздние работы доказали участие в ремоделировании и восстановлении поврежденных участков стенки сосуда клеток-предшественников костно-мозгового происхождения [15]. При этом важным этапом реакции организма на повреждение является направленная миграция костно-мозговых стволовых клеток-предшественников в поврежденные ткани. Способность стволовых клеток к направленной миграции в «родной» орган или в область повреждения обусловлена специфическими биохимическими сигналами, исходящими из «нужной» области [16]. Одним из наиболее изученных сигналов для направленного хоуминга стволовых клеток является белок SDF-1 (stromal-derived factor-1), который продуцируется стромальными клетками костного мозга и «удерживает» стволовые клетки в своей стволовой нише. Оказалось, что при взаимодействии с поврежденной тканью активированные тромбоциты экспрессируют на своей поверхности и секретуют SDF-1, создавая таким образом первоначальный градиент этого хемокина в местах повреждения стенки сосуда. Этим обуславливается один из основных механизмов хоуминга клеток-предшественников костно-мозгового происхождения в места повреждения, например, при формировании в этих зонах пристеночного тромба [17]. Таким образом, тромбоциты активно участвуют в создании ниш для хоуминга и последующей направленной дифференцировке захваченных в места повреждений стволовых клеток-предшественников. Следовательно, тромбоциты способны активно участвовать не только в развитии тромботических реакций и воспалительных процессов в стенке сосуда, но и в регенерации поврежденных участков стенки сосуда [18–20].

Фенотип тромбоцитов

При описании фенотипа тромбоцитов необходимо рассмотреть количественные и качественные характеристики поверхностного состава мембран (мембранный фенотип), наиболее важные для участия тромбоцитов в процессах свертывания крови, иммунных реакциях и процессах заживления тканей после повреждения. Модификационная изменчивость мембранного фенотипа тромбоцитов, которая определяется отклонениями от нативной, неактивированной формы, имеет ряд особенностей. В отличие от большинства клеток тромбоциты не содержат ядра, и, таким образом, они не в состоянии адаптироваться к изменению внешних условий, активируя синтез собственных белков. Тем не менее существуют некоторые доказательства возможности остаточного синтеза белков посредством матричной РНК (мРНК), полученной клетками от мегакариоцитов [21]. Показано, что сохраняя родительскую мРНК, тромбоциты продолжают содержать структуры, необходимые для синтеза белка. При этом синтез белков изменяется в ответ на активацию тромбоцитов, а синтезируемые белки могут менять как фенотип, так и функциональную активность тромбоцитов [22, 23].

Мембранный фенотип тромбоцитов в первую очередь определяется многообразными трансмембранными рецепторами, количество и состояние которых определяет большинство функциональных проявлений клеток. К ним относят множество интегринов (α IIb β 3, α 2 β 1, α 5 β 1, α 6 β 1, α V β 3), лейцин-богатых повторных рецепторов (гликопротеиновый комплекс Ib-IX-V, Толл-подобные рецепторы), трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-протеином (PAR-1 и PAR-4 тромбиновые рецепторы, P2Y1 и P2Y12 АДФ-рецепторы, TR α and TR β тромбоксан A2-рецепторы), протеинов, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов (Glycoprotein VI, Fc γ RIIA), C-тип лектиновых рецепторов

(P-селектин), тирозинкиназных рецепторов (тромбопоеитиновый рецептор, Gas-6, эфрины и Eph-киназы) и различные типы других рецепторов (CD63, CD36, P-селектин лиганд 1, TNF и т. д.). Многие из этих рецепторов обнаруживаются на других типах клеток, но есть и уникальные рецепторы, экспрессируемые исключительно на поверхности тромбоцитов. Большинство из этих рецепторов имеют важное значение в проявлении гемостатической функции тромбоцитов, обеспечивая специфическое взаимодействие и специфический функциональный ответ на воздействие адгезивных белков сосудистой стенки и/или специфический ответ на растворимые гуморальные активаторы. Кроме того, появляется все больше сообщений о том, что ряд рецепторов оказываются вовлеченными в менее изученные реакции тромбоцитов, например такие, как участие в воспалительных и иммунологических реакциях или метастазировании раковых клеток [2, 8].

Среди тромбоцитарных рецепторов наиболее изученным является гликопротеиновый комплекс Ib-IIIa (интегрин α IIb β 3). Интегрин α IIb β 3 экспрессируется исключительно на тромбоцитах и является одним из главных тромбоцитарных рецепторов с 50–80 тыс. копий на тромбоцит. Этот мембранный белковый комплекс постоянно присутствует на плазматической мембране, но в процессе активации тромбоцитов он претерпевает конформационные изменения, которые могут быть зарегистрированы с помощью моноклональных антител, специфически узнающих неактивированную и активированную или оккупированную лигандом (фибриногеном) конформации рецептора. Еще один мембранный гликопротеиновый комплекс Ib-IX-V имеет примерно 50 тыс. копий на тромбоците и является вторым из наиболее часто встречающихся рецепторов тромбоцитов. Гликопротеиновый комплекс Ib-IX-V также постоянно присутствует на плазматической мембране тромбоцитов и является

ответственным за взаимодействие с vWF [2]. Гликопротеин VI (GPVI) — член суперсемейства иммуноглобулинов, экспрессируемый также исключительно на тромбоцитах, служит главным сигнальным рецептором для коллагена, взаимодействие с которым приводит к активации α IIb β 3-интегрина и формированию тромбоцитарного тромба [24]. GPVI-опосредованные взаимодействия с коллагеном сильно зависят от количества рецепторов, экспрессируемых на тромбоцитах. На поверхности тромбоцита располагается около 3000 копий GPVI, уменьшение экспрессии молекулы до 500 приводит к нарушению связывания с коллагеном и к умеренному риску кровотечения [25, 26]. В модельных экспериментах с адгезией тромбоцитов на коллагене было показано, что GPVI имеет важное значение для формирования больших тромбоцитарных агрегатов. Однако у пациентов или мышей с дефицитом GPVI не наблюдается серьезных кровотечений. Это говорит о том, что подавление GPVI может ингибировать формирование тромба, не повышая при этом значительно риск кровотечения [27].

В альфа-гранулах содержатся как экспрессируемые на поверхности мембранно-связанные белки, так и растворимые белки, высвобождаемые во внеклеточное пространство. Большинство мембранно-связанных белков также располагаются на поверхности неактивированной плазматической мембраны. Эти белки включают некоторые интегрины, рецепторы семейства иммуноглобулинов, лейцин-богатые повторные рецепторы и другие рецепторы [28–30]. Тем не менее не все мембранно-связанные белки, находящиеся в α -гранулах, обнаруживаются на поверхности неактивированных тромбоцитов (SDF-1, P-селектин, CD107a, CD109) [28]. Ряд белков, которые в покоящихся тромбоцитах локализованы исключительно во внутриклеточных гранулах, например P-селектин, появляются на поверхности тромбоцитов только при их активации. Перераспреде-

ние таких белков связано с активационно-зависимым экзоцитозом гранул и слиянием их мембран с плазматической мембраной тромбоцита. Таким образом, обнаружение P-селектина и других аналогичных белков гранулярных мембран на поверхности тромбоцитов является специфическим показателем активации тромбоцитов.

Еще один способ изменения мембранного фенотипа заключается в том, что клетки способны расширять свои ограниченные возможности по синтезу специфических белков, получая их через захват циркулирующих в кровотоке микрочастиц (микровезикул), которые продуцируются клетками других типов [31, 32]. Циркулирующие микрочастицы — это небольшие фрагменты мембран, высвобождаемые при активации и/или апоптозе клеток, включая тромбоциты, лейкоциты и эндотелиальные клетки. Происхождение микрочастиц определяется по антигенам родительской клетки. Взаимодействие лейкоцитарных микрочастиц с тромбоцитами было продемонстрировано в экспериментах при помощи иммунной электронной микроскопии и цитофлоуметрии [33–35]. Все микрочастицы обладают прокоагулянтной активностью, так как содержат на своей поверхности анионные фосфолипиды — субстрат для процессов тромбообразования. Такой механизм обмена специфическими белками через синтез и захват клетками микрочастиц может являться эффективным инструментом для координации различных стадий сложных клеточных реакций, например таких, как развитие атеротромбоза или иммунный ответ организма. При этом за счет захвата микрочастиц, произведенных при активации других типов клеток, тромбоциты будут изменять не только свои функциональные характеристики, но также и свой текущий поверхностный мембранный фенотип.

Активация тромбоцитов связана с процессом «флип-флопа» (см. выше). Этот процесс сопровождается переносом анионных фосфолипидов с внутренней поверх-

ности на наружную, что приводит к увеличению поверхности этих фосфолипидов на мембране клетки с 2 до 12%. Появление анионных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов может быть определено при окраске тромбоцитов на аннексин, специфический лиганд для анионофосфолипидов [36]. Появление анионных фосфолипидов на тромбоцитах обеспечивает формирование поверхности для тромбообразования в месте повреждения [37], а также влияет на мембранный фенотип тромбоцитов.

Роль фенотипа тромбоцитов в патофизиологии инфаркта миокарда

Быстрое закрытие коронарных артерий вследствие образования окклюзирующего тромба является основной причиной развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). Исследование состава тромба, образующегося при окклюзии коронарных артерий у пациентов с ОИМ, показывает, что основными компонентами образующегося тромба являются нити фибрина и клеточные элементы крови, однако клеточный состав окклюзирующего тромба сильно зависит от времени ишемии. В первые 1–3 часа после наступления ОИМ фибриновые нити являются главным компонентом тромба, составляя $48,4 \pm 21\%$ от объема тромба. Тромбоциты, эритроциты и лейкоциты вместе формируют оставшийся клеточный объем. При этом количество тромбоцитов в «свежем» тромбе оказывается наибольшим, достигая $24,9 \pm 23\%$ от общего объема тромба. Со временем количество фибриновых нитей возрастает до $66,9 \pm 9\%$, а количество тромбоцитов падает до $9,1 \pm 6\%$ через 6 ч после ишемии [38]. Роль активации тромбоцитов в патогенезе окклюзирующего процесса подчеркивается и тем наблюдением, что количество тромбоцитов в образующемся тромбе положительно коррелирует с уровнем экспрессии трансмембранного гликопротеина CD40 – лиганда, высвобождаемого из активированных тромбоцитов ($r=0,40$; $p=0,02$) [38, 39].

Эти результаты подтверждаются исследованиями в экспериментах на животных, в которых были изучены ранние стадии формирования тромбов сразу после повреждения сосудистой стенки, когда первичный тромб состоит практически из одних активированных тромбоцитов, которые быстро стабилизируются нитями фибрина, с последующим постепенным уменьшением количества тромбоцитов в тромбе [40, 41].

Таким образом, первичное взаимодействие тромбоцитов с поврежденной стенкой сосуда является пусковым моментом, который инициирует накопление тромбоцитов в месте повреждения. Последующее формирование окклюзирующего тромба в большой степени зависит как от адгезивных свойств тромбоцитов, так и от способности тромбоцитов быстро реагировать на активирующие стимулы, появляющиеся в месте повреждения [42]. Эти свойства тромбоцитов определяются их мембранным фенотипом, который может быть охарактеризован теми трансмембранными рецепторами, которые ответственны за адгезию и активацию тромбоцитов в условиях потока. Исследования показывают, что взаимодействие присутствующего на поверхности обнаженного субэндотелия фактора Виллебранда с рецепторным гликопротеиновым комплексом Ib-IX-V на поверхности тромбоцитов является начальным этапом взаимодействия, который определяет замедление тромбоцитов в месте повреждения [43]. Дальнейшее взаимодействие белков адгезии с интегрином $\alpha IIb\beta 3$ на поверхности тромбоцитов уже приводит к захвату клеток. S. Massberg et al. показали, что подавление тромбоцитарного гликопротеина Ib значительно ингибирует оба процесса. В то же время ингибирование интегрин $\alpha IIb\beta 3$ только частично влияет на «скольжение» тромбоцитов, однако практически полностью препятствует плотному прикреплению тромбоцитов к сосудистой стенке [44]. Последующая активация прикрепленных

к поверхности тромбоцитов определяется уже гликопротеином VI (GPVI) — еще одним специфическим гликопротеином тромбоцитов, от которого зависит взаимодействие тромбоцитов с фибриллами коллагена.

Взаимосвязь различных функциональных реакций тромбоцитов с количеством соответствующих белков на мембране тромбоцитов была продемонстрирована для гликопротеинового комплекса IIb-IIIa (интегрин α IIb β 3) [45], гликопротеина Ib [46] и гликопротеина VI [47]. Таким образом, количество этих белков и их комплексов на поверхности тромбоцита может быть важным показателем реактивности тромбоцитов. В первую очередь важно, что количество этих белков на поверхности тромбоцитов может значительно варьироваться как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — примерно в два раза для гликопротеинового комплекса IIb-IIIa и гликопротеина Ib [48, 49] и в пять раз для гликопротеина VI [50]. Однако различий в количестве гликопротеинового комплекса IIb-IIIa и гликопротеина Ib на поверхности тромбоцитов между больными и здоровыми добровольцами в случае острого инфаркта миокарда обнаружено не было [51]. Тем не менее для гликопротеина VI такие различия при остром коронарном синдроме обнаружены были [52]. Более того, было показано, что ингибирование этого гликопротеина уменьшает прогрессирование атеросклероза в экспериментальных моделях [53].

Гистологические исследования тромбов из окклюзированных коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда показывают, что в зоне окклюзии повышается уровень микрочастиц, которые несут на своей поверхности тканевой фактор (ТФ). Повышение уровня ТФ-позитивных микрочастиц в окклюзированной коронарной артерии у пациентов с инфарктом миокарда предполагает их участие в процессе атеротромбоза [54, 55]. Установлено

образование таких микрочастиц активированными лейкоцитами, но механизм аккумуляции в окклюзирующей тромбе не ясен [56]. Потенциально, поступление может быть опосредовано тромбоцитами. Ранее в своей работе мы оценивали наличие тромбоцитов, несущих на своей поверхности лейкоцитарный маркер CD45, в крови у пациентов при остром инфаркте миокарда. Было обнаружено, что фракция CD45-позитивных тромбоцитов значительно выше у пациентов в первые сутки и увеличивается в дальнейшем на 8–10-й день после инфаркта миокарда [57]. Мы предположили, что тромбоциты могут приобретать ТФ путем связывания лейкоцитарных микрочастиц. Данное предположение было подтверждено в экспериментальных моделях *in vitro* при совместной инкубации тромбоцитов и микрочастиц, выделенных из активированных гранулоцитов. Таким образом, появление на поверхности тромбоцитов ТФ может сопровождать развитие острого коронарного синдрома.

Еще одним белком, появление которого на поверхности тромбоцитов может активно воздействовать на развитие инфаркта миокарда, является С-реактивный белок (СРБ). Было выяснено, что СРБ является не только маркером, но и потенциально активным участником воспалительного процесса. Недавние исследования показали, что СРБ существует по крайней мере в двух конформациях: циркулирующий растворимый нативный пентамер (пСРБ) и малорастворимый мономер (мСРБ). Было показано, что мСРБ формируется при диссоциации пСРБ, которая происходит на поверхности мембран [58]. Физиологически важный механизм диссоциации противовоспалительного пСРБ активированными тромбоцитами и отложения провоспалительного мСРБ в воспаленных тканях был выявлен совсем недавно [59]. В. Molins et al. показали, что диссоциация циркулирующего в крови пСРБ в мСРБ происходит на растущем тромбе и что вновь сформированные мСРБ индуцируют дальнейший

рост тромба. Кроме того, в противоположность пСРБ, мСРБ способствует активации и агрегации тромбоцитов [60]. Определение микрочастиц, содержащих провоспалительный мСРБ, в крови пациентов с инфарктом миокарда подтвердило гипотезу о том, что диссоциация циркулирующего в крови пСРБ катализируется активированными мембранами тромбоцитов, содержащими лизофосфолипиды [61]. Эти данные показывают, что мСРБ, который образуется при диссоциации из пСРБ на поверхности активированных тромбоцитов, может способствовать развитию атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом, поддерживая местное воспаление.

Хемокин SDF-1 экспрессируется на поверхности активированных тромбоцитов и способствует привлечению и «аресту» стволовых клеток костного мозга на адгезированных к внеклеточному матриксу тромбоцитах [62]. В экспериментальных исследованиях экспрессия SDF-1 в богатом тромбоцитами тромбе выявлялась на 30-й минуте после повреждения сосудистой стенки [17]. Позднее в клинических исследованиях была показана повышенная экспрессия SDF-1 на поверхности циркулирующих тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией напряжения [63].

Клиническое значение фенотипа тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда

Роль тромбоцитов в атерогенезе и патогенезе инфаркта миокарда до конца остается неясной, и изучение различных функций тромбоцитов в течении ИБС является важной частью многих клинических исследований. В настоящее время существует несколько методов исследования, позволяющих измерить реактивность и функцию тромбоцитов, а также оценить эффективность антиагрегантной терапии. Исследование активности тромбоцитов может

стать эффективным способом оценки риска кровотечения и тромбоза в случае агрессивной антиагрегантной терапии при остром коронарном синдроме [64]. Высокая активность тромбоцитов рассматривается как фактор риска у пациентов с инфарктом миокарда. Повышение риска, ассоциированное с высокой активностью, было продемонстрировано для различных методов исследования функции тромбоцитов [65]. Многие исследователи старались определить наилучший метод для мониторинга активности тромбоцитов, определения терапевтического «окна» и оптимальный уровень активности тромбоцитов, при котором риск кровотечения и ишемических осложнений был бы минимальным. Однако большинство методов показали слабую корреляцию между уровнем активности тромбоцитов и риском ишемических событий и не могли предсказать неблагоприятные сердечно-сосудистые события [66].

Тесты по оценке агрегации тромбоцитов в настоящее время в клинической практике наиболее часто применяются. В то же время являющаяся одним из таких тестов оценка фенотипа тромбоцитов наименее исследована. Тем не менее все новые клинические данные указывают, что детерминированность экспрессии некоторых мембранных протеинов на поверхности тромбоцитов может быть использована в клинической практике как дополнительный ранний маркер при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Мы уделим внимание описанию нескольких новых клинических исследований, которые оценивали предсказательную ценность двух разных мембранно-ассоциированных белков для выявления групп пациентов высокого риска развития коронарных событий при остром коронарном синдроме.

В первом исследовании предсказательную ценность уровня поверхностного гликопротеина VI тромбоцитов определяли в группе больных с симптомным течением ИБС для выделения пациентов высокого риска коронарных событий. Была обследо-

вана группа из 1003 пациентов, у которых экспрессия тромбоцитами гликопротеина VI исследовалась с помощью проточной цитофлюорометрии. У пациентов с острым коронарным синдромом ($n=485$) был обнаружен значительно более высокий уровень поверхностной экспрессии этого белка тромбоцитами, чем у пациентов со стабильной стенокардией ($n=518$). Логистический регрессионный анализ показал, что повышенный уровень экспрессии тромбоцитами гликопротеина VI может являться биомаркером острого коронарного синдрома независимо от таких маркеров, как тропонин и МВ-креатинкиназа. Более того, у пациентов с повышенным уровнем гликопротеина VI установлен высокий остаточный уровень агрегации тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии в сравнении с пациентами с низким уровнем экспрессии этого белка [67].

На следующем этапе эта группа исследователей изучила результаты лечения 1004 плановых пациентов со стенокардией в проспективном дизайне. У 416 (41,4%) из этих пациентов был выявлен острый коронарный синдром, у 233 (23,2%) – стабильная стенокардия, а у 355 (35,4%) пациентов – наличие загрудинных болей некоронарной природы. У пациентов с острым коронарным синдромом уровень экспрессии тромбоцитами гликопротеина VI был значительно выше, чем у больных со стабильной стенокардией и у пациентов с болями некоронарной природы. Более того, пациенты с повышенным уровнем экспрессии этого белка имели худший прогноз клинического исхода, в который входили инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть в течение трех месяцев наблюдения [68]. И наконец, в последнем проспективном исследовании, в которое были включены 2213 пациентов со стенокардией, анализ выживаемости методом Каплана–Мейера показал, что бессобытийная выживаемость у пациентов с низким уровнем гликопротеина VI была значительно выше, чем у пациентов с высо-

ким уровнем этого белка на поверхности тромбоцитов [69].

Еще один поверхностный белок тромбоцитов, который был изучен в крупном клиническом исследовании, – SDF-1. Экспрессия тромбоцитами этого белка повышается во время ишемических событий, и это может иметь важное значение для привлечения стволовых клеток в места повреждения для последующего восстановления тканей и неоваскуляризации. В проспективное исследование были включены 1000 пациентов, которых доставили с загрудинной болью в отделение неотложной кардиологии. Уровни экспрессии гликопротеина I и SDF-1 на поверхности тромбоцитов у этих пациентов исследовали с помощью проточной цитофлюорометрии. Обнаружено, что у пациентов с острым коронарным синдромом значительно более высокий уровень экспрессии тромбоцитами SDF-1, чем у пациентов со стабильной стенокардией и загрудинными болями из-за других причин. Логистический регрессионный анализ показал, что повышенная экспрессия тромбоцитами SDF-1 значимо ассоциировалась с острым коронарным синдромом [70].

Заключение

Тромбоциты являются весьма сложными клетками, которые «наполнены» активными молекулами и метаболитами различной природы и способны при активации быстро изменять свой нативный фенотип. Установлено, что повышенная активность тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом может вносить вклад в атеротромбоз и развитие воспалительных реакций. При этом негативное влияние тромбоцитов может быть уменьшено с помощью антитромбоцитарной терапии, воздействующей на протромботические и провоспалительные характеристики тромбоцитов. Эти характеристики в значительной степени определяются фенотипом тромбоцитов, который может быть описан экспрессией на поверхности клетки раз-

личных типов мембранно-связанных белков. Среди этих белков можно выделить гликопротеиновые рецепторы и интегрины (гликопротеин Ib, гликопротеин VI, интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и т. д.), прокоагулянтные белки (анионные фосфолипиды, факторы свертывания), молекулы клеточной адгезии (фибриноген, фактор Виллебранда, селектины и т. д.), хемокины (SDF-1) и некоторые мембранно-связанные провоспалительные белки (мСРБ). Мембранно-связанные белки, которые участвуют и/или регулируют процессы тромбообразования и воспаления, в перспективе могут оказаться идеальными маркерами функционального статуса тромбоцитов, отражающими роль тромбоцитов в развитии негативных процессов при остром коронарном синдроме. Исследования показывают, что первыми претендентами на эту роль могут быть гликопротеин VI и SDF-1. Однако в настоящее время описание фенотипа тромбоцита требует проведения довольно сложного исследования, которое включает как использование дорогостоящего оборудования (обычно цитофлуориметра), так и привлечение высококвалифицированного персонала.

Несмотря на перечисленные сложности, определение у конкретного пациента набора мембранно-связанных белков, уровень которых жестко ассоциирован с прогнозом заболевания и может реально помочь врачу в диагностике и индивидуальном подборе лекарственного средства, возможно проводить уже сейчас, но в ограниченном масштабе. Первоначально определение фенотипических характеристик тромбоцитов может быть использовано для уточнения диагноза или в комбинации с известными биомаркерами. Широкое распространение таких технологий потребует создания простых и одновременно информативных методик и устройств, которые в режиме прикроватной диагностики (point-of-care testing) позволяли бы мониторировать состояние клеточной активности без привлечения высококвалифициро-

ванного персонала. Одновременно это потребует валидации новых методик через проведение большого числа клинических исследований. Тем не менее научные и экспериментальные предпосылки для создания таких методик уже имеются.

Литература/References

1. *Italiano J.E. Jr, Shivdasan R.A.* Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (6): 1174–82.
2. *Clemetson K.J., Clemetson J.M.* Platelet receptors. In: *Michelson A.D.* (ed). Platelets. Third ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2013; 169–94.
3. *Massberg S., Konrad I., Bultmann A., Schulz C., Munch G. et al.* Soluble glycoprotein VI dimer inhibits platelet adhesion and aggregation to the injured vessel wall in vivo. *FASEB J.* 2004; 18 (2): 397–9.
4. *Lindemann S., Kraemer B., Daub K., Stellos K., Gawaz M.* Molecular pathways used by platelets to initiate and accelerate atherogenesis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2007; 18: 566–73.
5. *Hemker H.C., van Rijn J.L., Rosing J., van Dieijen G., Bevers E.M., Zwaal R.F.* Platelet membrane involvement in blood coagulation. *Blood Cells.* 1983; 9 (2): 303–17.
6. *Gawaz M., Langer H., May A. E.* Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115 (12): 3378–84.
7. *Lievens D., von Hundelshausen P.* Platelets in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 827–38.
8. *Labelle M., Begum S., Hynes R.O.* Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell.* 2011; 20 (5): 576–590.
9. *Gupalo E., Kuk C., Qadura M., Buriachkovskaia L., Othman M.* Platelet-adenovirus vs. inert particles interaction: Effect on aggregation and the role of platelet membrane receptors. *Platelets.* 2013; 24 (5): 383–91.
10. *Satoh K., Yatomi Y., Osada T., Takeda S., Tsuyuguchi N., Kubota F., Ozaki Y.* Clear visual detection of circulating platelet aggregates in acute myocardial infarction using a flow cytometer equipped with an imaging device. *Platelets.* 2004; 15 (1): 61–2.
11. *Bernardo A., Ball C., Nolasco L., Choi H., Moake J.L., Dong J.F.* Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large Von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (3): 562–70.
12. *Gabbasov Z.A., Agapov A.A., Saburova O.S., Komlev A.E., Soboleva E.L., Akchurin R.S. et al.* Circulating stromal osteonectin-positive progenitor cells and stenotic coronary atherosclerosis. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 2007; 85 (3-4): 295–300.
13. *Nijm J., Wikby A., Tompa A., Olsson A. G., Jonasson L.* Circulating Levels of Proinflammatory Cytokines and Neutrophil-Platelet Aggregates in Patients With Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95 (4): 452–6.

14. *Furman M.I., Barnard M.R., Krueger L.A., Fox M.L., Shilale E.A., Lessard D.M. et al.* Circulating Monocyte-Platelet Aggregates Are an Early Marker of Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38 (4): 1002–6.
15. *Jiang S., Walker L., Afentoulis M., Anderson D.A., Jauron-Mills L., Corless C.L. Fleming W.H.* Transplanted human bone marrow contributes to vascular endothelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (48): 16891–6.
16. *Lapidot T., Petit I.* Current understanding of stem-cell mobilization: the roles of chemokines, proteolytic enzymes, adhesion molecules, cytokines, and stromal cells. *Exp. Hematol.* 2002;30 (9): 973–81.
17. *Massberg S., Konrad I., Schürzinger K., Lorenz M., Schneider S., Zohlnhoefer D. et al.* Platelets secrete stromal cell-derived factor 1 and recruit bone marrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (5): 1221–33.
18. *Langer H., May A.E., Daub K. et al.* Adherent Platelets Recruit and Induce Differentiation of Murine Embryonic Endothelial Progenitor Cells to Mature Endothelial Cells In Vitro. *Circ. Res.* 2006; 98 (2): e2–10.
19. *Daub K., Langer H., Seizer P., Stellos K., May A.E. et al.* Platelets induce differentiation of human CD34+ progenitor cells into foam cells and endothelial cells. *FASEB. J.* 2006; 20 (14): 2559–61.
20. *Stellos K., Bigalke B., Langer H., Geisler T. et al.* Expression of stromal-cell-derived factor-1 on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndrome and correlates with the number of CD34+ progenitor cells. *Eur. Heart. J.* 2009; 30 (5): 584–93.
21. *Denis M.M., Tolley N.D., Bunting M., Schwertz H., Jiang H., Lindemann S. et al.* Escaping the nuclear confines: signal-dependent pre-mRNA splicing in anucleate platelets. *Cell.* 2005; 122 (3): 379–91.
22. *Thon J.N., Devine D.V.* Translation of glycoprotein IIIa in stored blood platelets. *Transfusion.* 2007; 47 (12): 2260–70.
23. *Weyrich A.S., Schwertz H., Kraiss L.W., Zimmerman G.A.* Protein synthesis by platelets: historical and new perspectives. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (2): 241–6.
24. *Nieswandt B., Brakebusch C., Bergmeier W., Schulte V., Bouvard D. et al.* Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. *EMBO J.* 2001; 20 (9): 2120–30.
25. *Chen H., Locke D., Liu Y., Liu C., Kahn M.L.* The platelet receptor GPVI mediates both adhesion and signaling responses to collagen in a receptor density-dependent fashion. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (4): 3011–9.
26. *Dumont B., Lasne D., Rothschild C., Bouabdelli M., Ollivier V. et al.* Absence of collagen-induced platelet activation caused by compound heterozygous GPVI mutations. *Blood.* 2009; 114 (9): 1900–3.
27. *Jung S.M., Moroi M.* Platelet glycoprotein VI. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 640: 53–63.
28. *Maynard D.M., Heijnen H.F., Horne M.K., White J.G., Gahl W.A.* Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass-spectrometry. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5 (9): 1945–55.
29. *Berger G., Caen J.P., Berndt M.C., Cramer E.M.* Ultrastructural demonstration of CD36 in the alpha-granule membrane of human platelets and megakaryocytes. *Blood.* 1993; 82 (10): 3034–44.
30. *Suzuki H., Murasaki K., Kodama K., Takayama H.* Intracellular localization of glycoprotein VI in human platelets and its surface expression upon activation. *Br. J. Haematol.* 2003; 121 (6): 904–12.
31. *Owens III A.P., Mackman N.* Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ. Res.* 2011; 108 (10): 1284–97.
32. *Angelillo-Scherrer A.* Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis. *Circ. Res.* 2012; 110 (2): 356–69.
33. *Rauch U., Bonderman D., Bohrmann B., Badimon J.J., Hember J., Riederer M.A., Nemerson Y.* Transfer of tissue factor from leukocytes is mediated by CD15 and tissue factor. *Blood.* 2000; 96 (1): 170–5.
34. *Del Conde I., Shrimpton C.N., Thiagarajan P., Lopez J.A.* Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood.* 2005; 106 (5): 1604–11.
35. *Pluskota E., Woody N.M., Szpak D., Ballentyne C.M., Soloviev D.A. et al.* Expression, activation, and function of integrin αMβ2 (Mac-1) on neutrophil-derived microparticles. *Blood.* 2008; 112 (6): 2327–35.
36. *Dörmann D., Kardoes J., Zimmermann R.E. et al.* Flowcytometric analysis of agonist-induced annexin V, factor Va and factor Xa binding to human platelets. *Platelets.* 1998; 9 (3-4): 171–7.
37. *Sims P.J., Wiedmer T., Esmon C.T., Weiss H.J., Shattil S.J.* Assembly of the platelet prothrombinase complex is linked to vesiculation of the platelet plasma membrane. Studies in Scott syndrome: an isolated defect in platelet procoagulant activity. *J. Biol. Chem.* 1989; 264 (29): 17049–57.
38. *Silvain J., Collet J.P., Nagaswami C., Beygui F., Edmondson K.E. et al.* Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (12): 1359–67.
39. *Abu el-Makrem M.A., Mahmoud Y.Z., Sayed D., Nassef N.M., Abd el-Kader S.S. et al.* The role of platelets CD40 ligand (CD154) in acute coronary syndromes. *Thromb. Res.* 2009; 124 (6): 683–8.
40. *Shand R.A., Butler K.D., Davies J.A., Menys V.C., Wallis R.B.* The kinetics of platelet and fibrin deposition on to damaged rabbit carotid arteries in vivo: involvement of platelets in the initial deposition of fibrin. *Thromb. Res.* 1987; 45 (5): 505–15.
41. *Balasubramanian V., Grabowski E., Bini A., Nemerson Y.* Platelets, circulating tissue factor, and fibrin colocalize in ex vivo thrombi: real-time fluorescence images of thrombus formation and propagation under defined flow conditions. *Blood.* 2002; 100 (8): 2787–92.
42. *Ruggeri Z.M.* Platelets in atherothrombosis. *Nat. Med.* 2002; 8 (11): 1227–34.
43. *Savage B., Saldívar E., Ruggeri Z.M.* Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell.* 1996; 84 (2): 289–97.
44. *Massberg S. et al.* A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (7): 887–96.

45. Sirotkina O.V., Khaspekova S.G., Zabolina A.M., Shimanova Y.V., Mazurov A.V. Effects of platelet glycoprotein IIb-IIIa number and glycoprotein IIIa Leu33Pro polymorphism on platelet aggregation and sensitivity to glycoprotein IIb-IIIa antagonists. *Platelets*. 2007; 18 (7): 506–14.
46. Baker R.I., Eikelboom J., Lofthouse E., Staples N., Afshar-Kharghan V., López J.A. et al. Platelet glycoprotein Ibalph Kozak polymorphism is associated with an increased risk of ischemic stroke. *Blood*. 2001; 98 (1): 36–40.
47. Joutsu-Korhonen L., Smethurst P.A., Rankin A., Gray E., Jsseldijk M., Onley C.M. et al. The low-frequency allele of the platelet collagen signaling receptor glycoprotein VI is associated with reduced functional responses and expression. *Blood*. 2003; 101 (11): 4372–9.
48. Huang T., Sahud M.A. Association of C807T, Pl (A) and –5C/T Kozak genotypes with density of glycoprotein receptors on platelet surface. *Thromb. Res*. 2003; 112 (3): 147–50.
49. O'Halloran A.M., Curtin R., O'Connar F., Dooley M., Fitzgerald A., O'Brian J.K. et al. The impact of genetic variation in the region of the GPIIIa gene on PLA2 expression bias and GPIIb-IIIa receptor density in platelets. *Br. J. Haematol*. 2006; 132 (4): 494–502.
50. Furihata K., Clemetson K.J., Deguchi H., Kunicki T.J. Variation in human platelet glycoprotein VI content modulates glycoprotein VI-specific prothrombinase activity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001; 21 (11): 1857–63.
51. Khaspekova S.G., Zyuryaev I.T., Yakushkin V.V., Sirotkina O.V., Zaytseva N.O. et al. Relationships of glycoproteins IIb-IIIa and Ib content with mean platelet volume and their genetic polymorphisms. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2014; 25 (2): 128–34.
52. Bigalke B. et al. Expression of platelet collagen receptor glycoprotein VI is associated with acute coronary syndrome. *Eur. Heart J*. 2006; 27 (18): 2165–9.
53. Bultmann A. et al. Impact of glycoprotein VI and platelet adhesion on atherosclerosis – a possible role of fibronectin. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2010; 49 (3): 532–42.
54. Morel O., Pereira B., Averous G. et al. Increased levels of procoagulant tissue factor-bearing microparticles within the occluded coronary artery of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: role of endothelial damage and leukocyte activation. *Atherosclerosis*. 2009; 204 (2): 636–41.
55. Palmerini T., Tomasi L., Barozzi C., Della Riva D. et al. Detection of tissue factor antigen and coagulation activity in coronary artery thrombi isolated from patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e81501.
56. Mallat Z., Benamer H., Hugel B., Benessiano J. et al. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000; 101 (8): 841–3.
57. Gabbasov Z., Ivanova O., Kogan-Yasny V., Ryzhkova E. et al. Activated platelet chemiluminescence and presence of CD45+ platelets in patients with acute myocardial infarction. *Platelets*. 2013; Oct 8.
58. Wu Y., Wang H.W., Ji S.R., Sui S.F. Two-dimensional crystallization of rabbit C-reactive protein monomeric subunits. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr*. 2003; 59 (Pt 5): 922–6.
59. Eisenhardt S.U., Habersberger J., Peter K. Monomeric C-reactive protein generation on activated platelets: the missing link between inflammation and atherothrombotic risk. *Trends Cardiovasc. Med*. 2009; 19 (7): 232–7.
60. Molins B., Peña E., de la Torre R., Badimon L. Monomeric C-reactive protein is prothrombotic and dissociates from circulating pentameric C-reactive protein on adhered activated platelets under flow. *Cardiovasc Res*. 2011; 92 (2): 328–37.
61. Habersberger J., Strang F., Scheichl A., Htun N., Bassler N., Merivirta R.M. et al. Circulating microparticles generate and transport monomeric C-reactive protein in patients with myocardial infarction. *Cardiovasc. Res*. 2012; 96 (1): 64–72.
62. Zerneck A., Schober A., Bot I. et al. SDF-1alpha/CXCR4 axis is instrumental in neointimal hyperplasia and recruitment of smooth muscle progenitor cells. *Circ. Res*. 2005; 96 (7): 784–91.
63. Stellos K., Bigalke B., Langer H. et al. Expression of stromal-cell-derived factor-1 on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndrome and correlates with the number of CD34+ progenitor cells. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (5): 584–93.
64. Aradi D., Sibbing D., Bonello L. Current evidence for monitoring platelet reactivity in acute coronary syndrome: a plea for individualized antiplatelet treatment. *Int. J. Cardiol*. 2013; 167 (5): 1794–7.
65. Franchi F., Rollini F., Cho J.R., Ferrante E., Angiolillo D.J. Platelet function testing in contemporary clinical and interventional practice. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2014. 16 (5): 300.
66. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (24): 2261–73.
67. Bigalke B., Geisler T., Stellos K., Langer H., Daub K. et al. Platelet collagen receptor glycoprotein VI as a possible novel indicator for the acute coronary syndrome. *Am. Heart J*. 2008; 156 (1): 193–200.
68. Bigalke B., Haap M., Stellos K., Geisler T., Seizer P. et al. Platelet glycoprotein VI (GPVI) for early identification of acute coronary syndrome in patients with chest pain. *Thromb Res*. 2010; 125 (5): e184–9.
69. Bigalke B., Stellos K., Geisler T., Lindemann S., May A.E., Gawaz M. Glycoprotein VI as a prognostic biomarker for cardiovascular death in patients with symptomatic coronary artery disease. *Clin. Res. Cardiol*. 2010; 99 (4): 227–33.
70. Wurster T., Stellos K., Haap M., Seizer P. et al. Platelet expression of stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1): an indicator for ACS? *Int. J. Cardiol*. 2013; 164 (1): 111–5.

Поступила 23.05.2014