

## РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Т.О. Николаева

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России  
170100, Россия, Тверь, ул. Советская, 4

Участие тромбоцитов в развитии атеротромбоза при острых формах сердечно-сосудистых заболеваний общепризнано и достаточно хорошо исследовано, в то время как их значение в патогенезе атеросклероза сосудов, начиная с самых ранних стадий, требует дальнейшего изучения. В настоящей статье проведен анализ роли тромбоцитов в патогенезе атеросклероза. Рассмотрены современные взгляды на патогенез атеросклероза, тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, молекулярные механизмы активации тромбоцитов, иммунная функция тромбоцитов с точки зрения начальных стадий атерогенеза, исследования эффекта антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Обозначена ведущая роль тромбоцитов в воспалительных и иммунных реакциях организма человека, которая реализуется за счет комплекса иммунных рецепторов, молекул адгезии и медиаторов.

**Ключевые слова:** тромбоциты, атеросклероз, атерогенез, тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, атеросклеротическая бляшка.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки:** Николаева Т.О., e-mail: tabo051610@gmail.com

**Для цитирования:** Николаева Т.О. Роль тромбоцитов в патогенезе атеросклероза. *Атеросклероз*, 2021; 17 (3): 106–119. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-106-119

## THE ROLE OF PLATELETS IN THE PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS

T.O. Nikolaeva

Tver State Medical University of Minzdrav of Russia  
170100, Russia, Tver, Sovetskaya str., 4

The participation of platelets in the development of atherothrombosis in acute forms of cardiovascular diseases is generally recognized and well studied, while their significance in the pathogenesis of vascular atherosclerosis, starting from the earliest stages, requires further study. This article analyzes the role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis. Modern views on the pathogenesis of atherosclerosis, platelet-endothelial interactions, molecular mechanisms of platelet activation, platelet immune function from the point of view of the initial stages of atherogenesis, studies of the effect of antiplatelet therapy in primary and secondary prevention of atherosclerosis are considered. The leading role of platelets in the inflammatory and immune reactions of the human body is indicated, which is realized due to a complex of immune receptors, adhesion molecules and mediators.

**Keywords:** platelets, atherosclerosis, atherogenesis, platelet-endothelial interactions, atherosclerotic plaque.

**Conflict of interests.** The author declare no conflict of interest.

**Correspondence:** Nikolaeva T.O., e-mail: tabo051610@gmail.com

**Citation:** Nikolaeva T.O. The role of platelets in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2021; 17 (3): 106–119. doi: 10.52727/2078-256X-2021-3-106-119

## ВВЕДЕНИЕ

Ведущими причинами смертности населения в Российской Федерации в половине случаев (50,8 %, 2018 г.) служат сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), при этом чаще всего пациенты умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) (52,9 %, 2018 г.), включая ее острые и хронические формы [1, 2]. Большинство ССЗ является следствием атеросклероза артерий и требует больших государственных затрат, которые год от года только возрастают. В связи с этим возникает необходимость эффективной профилактики и лечения атеросклероза. В современных рекомендациях по диагностике и коррекции атеросклероза первичная профилактика в основном затрагивает образ жизни, т.е. физическую активность, изменение рациона питания, контроль массы тела и отказ от курения, а также, при необходимости, дополнительное фармакологическое лечение состояний, составляющих метаболический синдром и нарушения липидного обмена [3, 4]. При этом антитромбоцитарная терапия не включена в первичную профилактику атеросклероза.

Тромбоциты — это безъядерные форменные элементы крови, образующиеся из мегакариоцитов, которые являются центральным клеточным звеном первичного гемостаза и сохраняют целостность сосудов в случаях их повреждения [5, 6]. Традиционное представление о тромбоцитах в развитии ССЗ состоит в том, что они в первую очередь участвуют в ускорении острых тромбоцитарных событий при прогрессирующем атеросклерозе в виде инфаркта миокарда или ишемического инсульта вследствие разрыва атеросклеротических бляшек [7]. Этот тезис был оспорен доклиническими исследованиями, предполагающими, что перекрестное взаимодействие между гемостатическими и воспалительными защитными механизмами происходит на гораздо более ранней стадии развития атеросклероза. Отличительной чертой ранних этапов атерогенеза является нарушение нормальной функции эндотелия, которая включает в себя влияние эндотелия на адгезию тромбоцитов. Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что тромбоциты, которые вооружены секретом, богатым провоспалительными медиаторами, являются важными участниками инициации и прогрессирования атерогенеза, а также ремоделирования тканей [8–13].

Таким образом, участие тромбоцитов в развитии атеротромбоза при острых формах ССЗ общепризнано и достаточно хорошо исследовано, в то время как их значение в генезе хро-

нических форм атеросклероза сосудов требует дальнейшего изучения [14–16]. Потенциал влияния на тромбоциты для первичной профилактики развития атеросклероза, подтвержденный результатами исследований фундаментальной науки, должен в будущем найти отражение в клинической медицине.

**Патогенез атеросклероза.** Атеросклероз является мультифокальным процессом, развитие которого обусловлено биохимическими, иммунными и молекулярно-генетическими нарушениями. Морфологические изменения в стенке артерий при атеросклерозе последовательно развиваются в четыре этапа: I — стадия долипидных изменений, II — стадия липидоза (липидные пятна или полоски), III — стадия атероматоза (фиброзные бляшки), IV — стадия осложненных поражений.

Атеросклеротическое поражение развивается десятилетиями и задействует в своем патогенезе множество типов клеток на протяжении всего течения от начала формирования бляшки до кульминации неблагоприятных атеротромботических событий. Единого мнения о механизмах развития атеросклероза не существует до сих пор. История формирования представлений о патогенезе атеросклероза началась с середины XIX в., когда появились две главенствующие теории: инкрустационная гипотеза Рокитанского (K. Rokitsansky) — утолщение интимы является результатом отложения фибрина с последующей организацией фибробластами и вторичным накоплением липидов, и воспалительная теория Вирхова (R. Virchow) [17]. И лишь в 1976 г. Росс и Гломсет (R. Ross и J.A. Glomset) модифицировали гипотезу Вирхова и стали рассматривать атеросклероз как воспалительный процесс, «ответ на повреждение» эндотелия с развитием атеросклеротических бляшек [18].

Через 20 лет Рассел Росс продвинул представление об атеросклерозе на новый уровень, обозначив его как серию высокоспецифичных клеточных и молекулярных реакций, которые в совокупности являются воспалительным заболеванием, при этом он подчеркивал дисфункцию эндотелия как первичный этап развития заболевания [19]. В этой концепции были описаны возможные причины дисфункции эндотелия, которые включают повышенный уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК), вызванную курением сигарет, гипертонией и сахарным диабетом; генетические изменения; увеличение концентрации гомоцистеина в плазме; инфекционные микроорганизмы, такие как герпес-вирусы или *Chlamydia pneumoniae*; комбинацию этих или других факторов, повышающих адгезивность эндотелия по отношению к

лейкоцитам или тромбоцитам, а также его проницаемость с образованием вазоактивных молекул, цитокинов и факторов роста, в частности тромбоцитарного. К поврежденному эндотелию начинают прилипать тромбоциты, выбрасывающие активные вещества в плазму крови.

Существует также «тромбогенная» гипотеза Дж.Б. Дьюгеда («ответ на повреждение») и множество других. В частности, согласно тромбогенной теории, причиной атерогенеза является локальное повреждение эндотелия с нарушением свертываемости крови в этой зоне с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Одни авторы, например, отмечают роль тромбоцитов в работе компонентов системы комплемента, важного элемента врожденного иммунитета, который способствует воспалению сосудов [20]. Другие исследователи описывают как ведущий фактор в формировании атеросклероза повреждение клеток эндотелия, пролиферацию гладкомышечного слоя [21], активацию воспалительных клеток и медиаторов воспаления [22], отложение липидов в интима артерий [23].

В последние десятилетия развитие представлений об атерогенезе затронуло симбиоз фундаментальной и клинической медицины, включая хроническое системное воспаление, исследование окислительного стресса, влияющего на внутриклеточные сигнальные пути, оценку взаимодействия метаболических каскадов и тромбоцитов, иммунную систему, апоптоз, перепрограммирование клеток, определение мутации и экспрессии генов и др. [24–30]. В современном понимании дисфункцию эндотелия вызывают хроническое воздействие на сосудистую стенку факторов риска, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, окислительный стресс, гипергликемия, а также гемодинамические изменения [31–34].

Это патологическое состояние сопровождается повышенной проницаемостью эндотелия и адгезивностью для иммунных клеток и тромбоцитов и является пусковым механизмом для субэндотелиального отложения и преобразования ЛПНП и клеток, управляемых хемокинами [19]. Начинается воспалительная реакция с активацией эндотелия и высвобождение хемокинов, например моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP-1, CCL2) [35, 36]. Моноциты крови взаимодействуют с активированным эндотелием в многоступенчатом процессе, включающем вовлечение лейкоцитов и прочную адгезию с помощью интегринов моноцитов (VLA-4, LFA-1) и эндотелиальных лигандов (ICAM-1, VCAM-1) [37]. Эти процессы приводят к накоплению в субэндотелиальном пространстве иммунных кле-

ток (макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, тучных клеток и нейтрофилов), что характеризует ранние поражения, называемые липидными пятнами [38, 39]. Далее макрофаги фагоцитируют окисленные частицы ЛПНП через рецепторы-поглотители (рецептор-поглотитель типа А, SR-A; CD36) с образованием пенистых клеток и последующей секрецией провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ ), протеолитических ферментов (в основном матриксных металлопротеиназ) и факторов роста (PDGF-1, IGF-1) [19].

**Тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодействия в атерогенезе.** Циркулирующие тромбоциты непосредственно участвуют в поддержании функциональной активности и целостности эндотелиоцитов. Так, 15 % кровяных пластинок крови в сутки идут на питание клеток эндотелия, выполняя свою ангиотрофическую функцию. Нарушение этого процесса является одним из возможных механизмов эндотелиальной дисфункции.

Тромбоциты и клетки эндотелия весьма схожи, ведь они образуются из общей клетки-предшественника. Многие исследователи отмечают тесную взаимосвязь нарушений тромбоцитарного гемостаза и дисфункции эндотелия [10, 11]. Например, тромбоциты участвуют в атерогенезе путем высвобождения хемокинов [40–42], поверхностной ассоциации с окисленным ЛПНП [43], прямого взаимодействия клеток с клетками [44, 45], высвобождения микрочастиц [46] и выделения медиаторов воспаления [47].

Тромбоциты внутри атеросклеротической бляшки могут оставаться активированными в течение длительного времени, обеспечивая провоспалительную продукцию IL-1 $\beta$  [48]. Одной из наиболее хорошо описанных функций тромбоцитов при атеросклерозе является рекрутирование лейкоцитов посредством прямых взаимодействий рецепторов с лигандами или в сочетании с высвобождаемыми хемокинами [49, 50]. Среди многих предполагаемых механизмов тромбоцитарно-эндотелиальных взаимодействий интересно повышение содержания эндотелиально-ассоциированного фактора Виллебранда, особенно в форме циркулирующих мультимеров, который взаимодействует с тромбоцитарными гликопротеинами и интегринами, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов в месте повреждения сосудистой стенки и представляет собой терапевтическую мишень в раннем атерогенезе [8].

Отличительной чертой ранней стадии атерогенеза является нарушение нормальной функции эндотелия, которое заключается в воздействии эндотелия на регуляцию адгезии тромбоцитов. Недавние данные указывают на то, что тромбо-

циты являются важными участниками раннего атерогенеза в связи с тем, что содержат секрет, богатый провоспалительными медиаторами [8]. Также описаны другие механизмы, способствующие активации тромбоцитов, обусловленные классическими факторами риска курения, повышением уровня холестерина ЛПНП, снижением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и инсулинрезистентностью [51–53].

Здоровый эндотелий в крупных сосудах имеет множество факторов, предотвращающих адгезию или активацию тромбоцитов. Такие свойства поддерживаются генерацией эндотелиоцитами оксида азота, присутствием на поверхности эндотелия простаноидов (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), эктонуклеотидаз (CD39, CD73), аденозина и тромбомодулина [54, 55]. Одним из самых ранних событий при атеросклерозе является потеря нормальной функции эндотелия, приводящая к нарушению антитромбоцитарных механизмов [56]. В результате происходит активация тромбоцитов и образуются тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы. В их формировании задействованы Р-селектин PSGL-1 и интегрин CD18, а также взаимодействие с гликопротеином-Iba (GPIba) или с GPIIb/IIIa через фибриноген [57]. Имеются данные о том, что трансэндотелиальная миграция моноцитарных комплексов тромбоцитов может приводить к диссоциации и поверхностному отложению тромбоцитов [58].

Гликопротеин GPIba опосредует адгезию тромбоцитов при высокой скорости кровотока и взаимодействует с фактором Виллебранда vWF и Р-селектином, которые обнаруживаются на активированных эндотелиальных клетках. Затем образуется комплекс GPIb-IX-V, который приводит к активации тромбоцитарного интегрин GPIIb-IIIa и стойкому отложению тромбоцитов. Последующая сигнализация GPIIb-IIIa увеличивает содержание цитоплазматического Ca<sup>2+</sup>, что приводит к секреции α-гранул и локальному высвобождению предварительно сформированных мощных медиаторов воспаления в областях вокруг адгезированных тромбоцитов. Особенно важны в этом процессе два цитокина, CD40L и IL-1β, которые изменяют хемотаксические и адгезивные свойства эндотелия путем усиления работы на поверхности эндотелия рецепторов адгезии VCAM-1, а также высвобождения хемокинов MCP-1. Как VCAM-1, так и MCP-1 инициируют прикрепление моноцитов и последующую трансмиграцию через эндотелиальный монослой в интиму и играют центральную роль в формировании атеросклеротического поражения. Интересно, что ингибирование CD40L существенно снижало образование атеросклеро-

тического поражения у мышей с гиперхолестеринемией. Таким образом, адгезия тромбоцитов играет решающую роль в инициации атеросклероза, следовательно, тромбоциты необходимо рассматривать в качестве мишени для новых антиатеросклеротических методов профилактики и лечения [10].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что гиперхолестеринемия вызывает очаговую активацию эндотелия в крупных и средних артериях. Инфильтрация и удержание ЛПНП в интима артерий инициируют воспалительную реакцию в стенке артерий преимущественно в зонах гемодинамического напряжения. Тромбоцит – это первая клетка крови, прибывшая на место активации эндотелия. Его гликопротеины Ib и IIb/IIIa взаимодействуют с поверхностными молекулами эндотелиальной клетки, что может способствовать еще большей активации эндотелия. Так, например, описано провоцирующее влияние адгезии тромбоцитов на лейкоцитарную инфильтрацию и развитие атеросклероза у мышей с гиперхолестеринемией [24]. Доклинические исследования подтвердили сосудистую адгезию тромбоцитов в раннем атерогенезе. У кроликов, страдающих гиперлипидемией, и дефицитных по аполипопротеину Е мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, прямая эндотелиальная адгезия меченых тромбоцитов в пораженных участках вызвала ранний атеросклероз, прикрепление тромбоцитов к эндотелию происходило еще до появления липидных пятен [59].

При дисфункции эндотелия важным источником его восстановления служат циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), которые способны дифференцироваться в эндотелиоциты при участии тромбоцитов. Нарушение эндотелия ведет к активации тромбоцитов и их прилипанию к зоне повреждения, формируются микротромбы с экспрессией хемокина SDF-1 (стромального клеточного фактора 1), что направляет ЭПК к поврежденному эндотелию. Более того, ЭПК способны приклеиваться не только к эндотелию, но и к тромбоцитам через взаимодействие с Р-селектином и GPIIb интегрином [60–62]. Подавление биоактивности ЭПК может быть одним из тех механизмов, через которые происходит инициация, развитие и прогрессирование атеросклероза под воздействием факторов риска. Пока не разработаны методики, обеспечивающие надежную идентификацию, оптимальную доставку и функционирование ЭПК в зоне повреждения, и отсутствуют крупномасштабные исследования, реальная возможность эффективного применения ЭПК в клинике останется предметом дискуссий [63].



**Молекулярные механизмы активации тромбоцитов в атерогенезе.** Для поддержания гемостаза в организме было бы достаточно  $10^4$  тромбоцитов в мкл, однако нормальное их количество —  $180\text{--}400 \times 10^3/\text{мкл}$ . Такая большая разница между потребностями и возможностями четко указывает на дополнительные важные функции тромбоцитов. Они обладают уникальной способностью активироваться в ответ на внешние факторы, например, на изменение скорости кровотока, с быстрой необратимой трансформацией формы и свойств. Тромбоциты на своей поверхности содержат множество рецепторов, отвечающих как за гемостаз, так и за реакции воспаления, репарации и другие. Рецепторы тромбоцитов можно подразделить на следующие группы [64]:

- интегрины ( $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ,  $\alpha_2\beta_1$ ,  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$ ,  $\alpha\text{V}\beta_3$ );
- рецепторы, богатые лейцином (LRR);
- гликопротеины (GPIb-V-IX, Toll-подобные рецепторы);
- рецепторы, ассоциированные с белком G (рецепторы PAR-1 и PAR-4 к тромбину, рецепторы P2Y<sub>1</sub> и P2Y<sub>12</sub> к АДФ, рецепторы TP $\alpha$  и ск TXA<sub>2</sub>);
- рецепторы семейства иммуноглобулинов (GPVI, Fc $\gamma$ RIIA);
- лектиновый рецептор типа C (P-селектин);
- тирозинкиназные рецепторы (рецепторы к тромбопоэтину, Gas-6, эфрины, Eph-киназы);
- смешанные типы рецепторов (CD63, CD36, лиганд 1P-селектина, рецепторы фактора некроза опухоли — ФНО- $\alpha$  и пр.).

Многие из них присутствуют и на других клетках, но некоторые экспрессируются только тромбоцитами.

Также в каждом тромбоците находится около 70 гранул, самыми многочисленными и крупными из которых являются  $\alpha$ -гранулы, содержащие различные белки, в том числе непосредственно участвующие в процессе гемостаза: фактор Виллебранда, фибронектин, фибриноген, P-селектин, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), белок-предшественник амилоида, матриксные металлопротеиназы, различные факторы коагуляции и факторы роста. При активации тромбоциты выделяют содержимое гранул наружу с образованием провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), различных хемокинов и липидных медиаторов, которые по механизму позитивной обратной связи еще больше усиливают активацию тромбоцитов, инициируют каскад коагуляции и способствуют развитию воспалительных реакций, повышая адгезивность лейкоцитов и их взаимодействие с клетками эндотелия и тромбоцитами [65].

Исследования последних лет описывают микрочастицы тромбоцитов, которые играют важную роль в развитии ССЗ, особенно атеросклероза. Это небольшие везикулы плазматической мембраны клеток крови диаметром около 0,05–1,00 мкм, преимущественно (70–90 %) тромбоцитарного происхождения [66]. Они активируют реакции воспаления за счет усиления межклеточных контактов путем переноса рецепторов клеточных поверхностей, внутриклеточных компонентов. При воспалительных и тромбоцитарных состояниях количество образуемых микрочастиц существенно увеличивается [65]. Микрочастицы тромбоцитов также индуцируют образование пенистых клеток, играющих значимую роль в развитии атеросклероза. Локальное действие тромбоцитарных микровезикул способствует воспалению сосудов и накоплению липидов с развитием субклинической богатой липидами атеросклеротической бляшки [66, 67].

Механизмы атерогенеза также могут зависеть от выраженности активации гетеродимерных ( $\alpha/\beta$ ) белков интегринов — трансмембранных рецепторов клеточной поверхности, играющих фундаментальную роль во многих биологических процессах, например, адгезии и распространении клеток, которые важны для функции тромбоцитов и гемостаза. Основным интегрином тромбоцитов является  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ . Молекулярный механизм, регулирующий его активацию, до конца не изучен. В. Xiang et al. показали, что генный белок VPS33B, относящийся к семейству Sec1/Munc18, непосредственно связывается с субъединицей интегрин  $\beta$ . При уменьшении активности везикулярных комплексов VPS33B меняется функция интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , в результате снижается агрегация тромбоцитов, секреция АТФ, захват фибриногена [68]. Ген *VPS33B* также важен для формирования  $\alpha$ -гранул тромбоцитов человека, активирующих реакции воспаления и атерогенез.

Некоторые экспериментальные исследования показали значительное влияние тромбоцитов на воспалительные процессы, способствующие образованию атеросклеротического поражения. Во время адгезии тромбоциты активируются и высвобождают провоспалительные цитокины и хемоаттрактанты (например, IL-1), а также поверхностно прикрепляют лиганд CD40 (CD40L). CD40 — трансмембранный гликопротеин из семейства рецепторов факторов некроза опухоли, источником которого в организме человека являются в том числе тромбоциты. Его экспрессия имеет прямую зависимость от количества окисленных ЛПНП, циркулирующих в крови. Система CD40/CD40L непосредственно участвует в активации воспаления сосудистой стенки,

причем в этом процессе активно задействованы тромбоциты: происходит усиление тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии, взаимодействия активированных тромбоцитов с эндотелиальными клетками [67]. Некоторые авторы признают связывание молекул CD40 с их лигандом на тромбоцитах ведущим механизмом атерогенеза. Результатом этого взаимодействия является воспалительная активация клеток эндотелия. Молекула CD40 экспрессируется на клетках эндотелия, макрофагах, а её лиганд — на активированных Т-лимфоцитах, тучных клетках и базофилах. Работа системы CD40/CD40L приводит к усилению продукции Т1-лимфоцитами и макрофагами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза, а также к экспрессии и выделению матриксных металлопротеиназ [38].

Механизмы, посредством которых тромбоциты или микрочастицы тромбоцитов взаимодействуют с интактной поверхностью эндотелия, и их вклад в развитие атеросклеротического поражения продолжают оставаться предметом активного изучения. Взаимодействие между гликопротеиновым (GP) Iba-компонентом тромбоцитарного комплекса GPIb/IX/V и активным A1-доменом фактора Виллебранда (VWF), а также интегрин-опосредованное взаимодействие с VWF представляют собой классические пути участия тромбоцитов в гемостазе. Предположение о том, что эти процессы играют роль в начальных стадиях атеросклероза, подтверждается тем, что как только они возникают, тромбоциты активируются местно для высвобождения провоспалительных медиаторов и подключения моноцитов и других тромбоцитов.

VWF, большой мультимерный гликопротеин, синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками, хранится в телах Вейбеля — Паладе в виде мультимеризованных гомодимеров и усиленно высвобождается при активации эндотелиальных клеток [69]. Клинические испытания показали, что уровень циркулирующего VWF увеличен у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом и что повышенная концентрация VWF связана с более высоким риском повторных ишемических событий и смерти [70]. И наоборот, в крупных исследованиях у пациентов с атеросклеротическими факторами риска, но без острого коронарного синдрома содержание VWF в крови лишь незначительно связано с риском будущих атеросклеротических событий или сердечной смертности [71]. Эти данные, по-видимому, доказывают, что VWF становится функционально важным только при поздних атеротромботических осложнениях.

Доклинические данные свидетельствуют о специфической роли эндотелий-связанного VWF. В гиперхолестеринемических моделях кроликов с ранним атеросклерозом выявили повышенную экспрессию циркулирующего VWF в предрасположенных к поражению областях, которые совпадали с местом адгезии тромбоцитов [72]. Клинические ультразвуковые молекулярно-визуализирующие исследования окончательно продемонстрировали повышенный сигнал VWF на интактной поверхности эндотелия в ранних, средних и поздних стадиях атеросклероза [59]. Недавние исследования также показали, что липопротеины высокой плотности предотвращают активацию и взаимодействие VWF, а также адгезию тромбоцитов, таким образом, создается прямая зависимость между неблагоприятными атеросклеротическими липидными профилями и вовлечением тромбоцитов в процесс атеросклероза [73].

Исходя из этого, вполне вероятно, что начальные этапы атерогенеза включают активацию эндотелия, высвобождение VWF, который не расщепляется ферментативно и активируется, а также последующее вовлечение тромбоцитов или микрочастиц тромбоцитов, которые оказывают дальнейшее проатерогенное действие. Взаимодействие тромбоцитов с VWF поддерживается при высокой эндотелиальной скорости сдвига и служит потенциальным механизмом, с помощью которого инициируется атеросклероз в крупных артериях. Связанные тромбоциты также могут вызывать адгезию моноцитов при высоком напряжении сдвига [74].

**Иммунная функция тромбоцитов в атерогенезе.** Тромбоциты играют ключевую роль в качестве центрального регулятора врожденного иммунитета [75]. Они содержат на своей поверхности многочисленные молекулы адгезии и лиганды, которые облегчают взаимодействие между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелием, а также многочисленные иммунные рецепторы, которые позволяют им первыми распознавать чужеродные агенты. Одной из основных иммунных функций тромбоцитов является их способность притягивать лейкоциты в очаги инфекции и воспаления путем связывания белка клеточной адгезии Р-селектина с помощью лигандов PSGL-1, ICAM1 и GPIba. Р-селектин, который при активации тромбоцитов быстро мобилизуется из  $\alpha$ -гранул на поверхность, дает возможность с помощью лиганда PSGL-1 осуществлять адгезию к клеткам, в первую очередь к нейтрофилам, моноцитам и другим лейкоцитам, а также эндотелиальным клеткам и тромбоцитам [76]. Взаимодействие тромбоцитов с эндотелиоцитами запускает секрецию хемоки-

нов, активацию молекул адгезии и способствует прилипанию лейкоцитов [44, 54, 57, 77]. Процессы активации лейкоцитов, адгезии и трансмиграции, происходящие как результат взаимодействия тромбоцитов с моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками с образованием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, в итоге приводят к образованию и прогрессированию атеросклеротических бляшек.

Возможно, наиболее важными молекулами адгезии, обнаруженными на тромбоцитах, являются интегрины, гетеродимерные трансмембранные белки, которые позволяют взаимодействовать с молекулами внеклеточного матрикса и молекулами адгезии на других клетках. Интегрины также играют важную роль в клеточной сигнализации, и большинство из них требуют активации, прежде чем они смогут связаться со своими лигандами. Тромбоциты содержат ряд  $\beta 1$ - и  $\beta 3$ -интегринов, включая  $\alpha 5 \beta 1$  (VLA-5),  $\alpha 6 \beta 1$  (VLA-6),  $\alpha 2 \beta 1$  (GPIIb/IIIa, VLA-2 или CD49b/CD29) и GPIIb/IIIa (aIIb $\beta 3$ ). Эти молекулы опосредуют адгезию тромбоцитов к рецепторам ICAM и JAMs на лейкоцитах и эндотелии, а также к белкам внеклеточного матрикса, таким как фибронектин, ламинин и коллаген.

В дополнение к селектинам и интегринам тромбоциты содержат на своей поверхности ряд молекул клеточной адгезии суперсемейства Ig, которые могут облегчить их взаимодействие с лейкоцитами и эндотелиальными клетками, будучи лигандами для интегринов [39]. К ним относятся молекула межклеточной адгезии-2 (ICAM-2), молекулы адгезии соединения (JAM-A, JAM-C) и молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 (PECAM-1). Кроме того, тромбоциты также прикрепляют комплекс гликопротеина (GP) Ib-V-IX, который определяет взаимодействие тромбоцитов с субэндотелием через связывание с VWF и гликопротеином GPIIb, связывающим тромбоциты с коллагеном [78]. Этот сложный набор молекул адгезии и лигандов позволяет тромбоцитам взаимодействовать с рядом разнообразных клеточных и структурных мишеней и облегчать связывание с ними. Следует также отметить, что некоторые из этих молекул выполняют адгезивные функции в условиях ускорения кровотока, что не характерно для большинства белков. Учитывая огромное количество тромбоцитов в циркуляции, их обширный список иммунных рецепторов, иммуномодулирующих медиаторов и молекул адгезии, тромбоциты обладают большим потенциалом инициировать, формировать и участвовать в воспалительной реакции в организме человека.

S. Lindemann et al. впервые описали, что тромбоциты не только высвобождают предварительно сформированные медиаторы и вырабатывают эйкозаноиды, которые регулируют острый гемостаз и воспаление, но и продолжают синтезировать белки или цитокины, влияющие на воспалительные реакции с течением времени [79]. Тромбоциты в покое содержат много РНК, одна из которых кодирует предшественник IL-1 $\beta$  (pro-IL-1 $\beta$ ), обеспечивая механизм быстрого синтеза. Активация тромбоцитов вызывает быстрый и устойчивый синтез pro-IL-1 $\beta$ , который усиливает адгезивность эндотелиальных клеток человека к нейтрофилам. Сигнально-зависимый синтез активного цитокина в течение нескольких часов указывает на то, что тромбоциты могут играть активную роль в воспалении и повреждении сосудов. Интегрин  $\beta 3$  ингибирует синтез IL-1 $\beta$ , что свидетельствует о связи между коагуляционным и воспалительным каскадами, а также предполагает новые противовоспалительные эффекты антитромботической терапии.

Существует множество других механизмов, с помощью которых тромбоциты способствуют возникновению и прогрессированию бляшек при хроническом коронарном синдроме. Они обладают способностью образовывать агрегаты с нейтрофилами и участвовать в иммунном ответе за счет своих гетеродимеров RANTES-PF4. Интересно, что тромбоциты, по-видимому, образуют особенно стабильные агрегаты с моноцитами, индуцируя воспалительные свойства последних, при этом повышая их сродство к адгезии к эндотелию сосудов. Кроме того, активированные тромбоциты поглощаются моноцитами, что вызывает местное усиление высвобождения цитокинов из макрофагов, обладающих провоспалительными эффектами, например, хемокинов C-C и C-X-C, интерлейкинов и CD40L. Эти хемокины стимулируют целый спектр патологических эффектов, включая активацию и адгезию моноцитов, повышение активности молекул эндотелиальной адгезии, стимуляцию нейтрофильных внеклеточных ловушек и поглощение окисленных ЛПНП [11]. Хемокиновая активность стимулирует выработку и высвобождение металлопротеиназ, тканевого фактора и АФК, которые играют роль в повреждении атеросклеротической бляшки и предрасположенности к острому атеротромботическим событиям [80].

В дополнение к широкому спектру воспалительных хемокиновых рецепторов, присутствующих на тромбоцитах, высвобождение VWF, индукторов АДФ и тромбосана A2 может привести к самостимуляции [81]. Активация тромбоцитов предрасполагает к образованию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов, опосредованных



путем связывания Р-селектина и лейкоцитарного PSGL-1, и взаимодействия интегрина CD18 с GPIIb или с GPIIb/IIIa через фибриноген [54, 57, 76]. В литературе также имеются данные о том, что трансэндотелиальная миграция моноцитарных комплексов тромбоцитов может приводить к диссоциации и поверхностному отложению тромбоцитов [58].

В последнее время в контексте атеросклероза подчеркивается роль особого подтипа лейкоцитов — дендритных клеток, классических антигенпрезентирующих клеток нашего организма, и, что интересно, взаимодействующих с тромбоцитами. На самом деле связывание GPIIb с Mac-1 может быть важным сигнальным механизмом. Это имеет особое значение, поскольку предполагается, что дендритные клетки играют значительную роль в различных стадиях атеросклероза. Также описана связь с развитием атеросклероза системы комплемента — комплекса белков, постоянно присутствующих в крови и принимающих непосредственное участие в воспалительных реакциях, в том числе при повреждении сосудов. Активация рецепторов анафилатоксина комплемента на тромбоцитах имеет значительное влияние на уровень Р-селектина у пациентов с атеросклерозом [82].

Окислительный стресс является еще одним важным механизмом участия тромбоцитов в атерогенезе. АФК могут изменять функцию тромбоцитов, более того, сами тромбоциты могут продуцировать АФК с помощью экспрессии белков Nox1 и Nox2 [83]. В дальнейшем АФК способствуют потере нормальных антитромбоцитарных функций и высвобождению VWF [84]. Самоусиливающаяся природа адгезии тромбоцитов делает этот процесс привлекательной терапевтической мишенью.

**Исследования эффекта антитромбоцитарной терапии в профилактике атеросклероза.** Антитромбоцитарные препараты широко применяются во вторичной профилактике ССЗ. Аспирин, антагонисты P2Y<sub>12</sub> и ингибиторы GPIIb/IIIa доказали свою эффективность в снижении заболеваемости и смертности, связанных с артериальным тромбозом [84–89]. Эти препараты являются краеугольным камнем терапии пациентов с острым коронарным синдромом. Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу 1 и 2 и продукцию тромбоксана тромбоцитами, в то время как клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и кангрелор противодействуют передаче сигналов АДФ через P2Y<sub>12</sub> и P2Y<sub>1</sub>. Кроме того, Абциксимаб, Тирофибан и Эптифибатид ингибируют агрегацию тромбоцитов путем связывания с αIIbβ3 [90].

Метаанализ 2009 г. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, включающий 16 рандомизированных контролируемых исследований, показал значительное снижение (на 19 %) серьезных сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сосудистых причин) и уменьшение общей смертности на 10 % при терапии аспирином для вторичной профилактики [91], подтвердив результаты метаанализа, проведенного в 2002 г. [92]. Последний вариант руководства по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом 2019 г. рекомендует длительное лечение аспирином или альтернативно ингибитором P2Y<sub>12</sub> для вторичной профилактики ИБС [93].

Однако использование антитромбоцитарных препаратов в первичной профилактике атеросклероза и ССЗ не столь однозначно и конкретизировано. Недавний метаанализ 13 исследований использования аспирина в первичной профилактике (с 1988 по 2018 г.) показал связь лечения аспирином со значительным снижением сердечно-сосудистых событий [94] и подтвердил результаты АТТ, показавшего снижение на 12 % серьезных сосудистых событий после применения аспирина в первичной профилактике [91]. Однако эти исследования оказались недостаточно мощным аргументом в пользу применения аспирина для первичной профилактики ССЗ, так как повышенный риск кровотечений перевешивал влияние на снижение сердечно-сосудистых событий.

В исследовании ASCEND, в котором оценивалось влияние низких доз аспирина на первичную профилактику у пациентов с сахарным диабетом, аспирин привел к снижению на 12 % числа серьезных сосудистых событий. Важно отметить, что этот эффект можно было наблюдать у пациентов, которые получали все другие хорошо зарекомендовавшие себя кардиопротекторные методы лечения, включая статины и препараты, снижающие кровяное давление. Хотя больные диабетом изначально имеют более высокий риск сердечно-сосудистых событий, эти преимущества в значительной степени уравновешивались повышенным риском кровотечений [95]. Напротив, исследования ARRIVE и ASPREE влияния аспирина на первичную профилактику у пациентов пожилого возраста с умеренным сердечно-сосудистым риском не показали значительного снижения сердечно-сосудистых событий при лечении аспирином, в то время как риск кровотечения был повышен [96, 97]. На животных продемонстрировано ингибирующее действие аспирина и клопидогрела на начало и прогрессирование атеросклероза [98–103].



Таким образом, современные подходы к антитромбоцитарной терапии для предотвращения сердечно-сосудистых событий в качестве первичной профилактики сопряжены с проблемой риска кровотечения, связанного с этими препаратами. Возможно, в будущем ученые смогут создать лекарственные препараты, которые не будут иметь столь драматических побочных эффектов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования доказывают, что система тромбоцитарного гемостаза тесно связана с начальными стадиями атерогенеза. Благодаря разнообразному набору иммунных рецепторов, молекул адгезии и медиаторов, тромбоциты играют ведущую роль в воспалительных и иммунных реакциях. Они участвуют в атерогенезе путем прямого взаимодействия с лейкоцитами и моноцитами, высвобождения хемокинов, микрочастиц и медиаторов воспаления, активации интегринов. Однако роль системы тромбоцитарного гемостаза в развитии атеросклероза, а также способы и механизмы воздействия на эти процессы требуют дальнейшего детального изучения. Используемые в практике лекарственные препараты, которые влияют на атерогенез, оказывают действие на очень ограниченное количество мишеней. Но поскольку многие из молекул адгезии и медиаторов специфичны именно для тромбоцитов, то терапия, нацеленная на эти молекулы, может дать возможность регулировать развитие воспалительной реакции организма, в том числе вызывая торможение атеросклеротических процессов. Возможно, в будущем исследователям удастся найти новые пути воздействия на тромбоцитарное звено гемостаза, что даст ключ к влиянию как на ранние стадии атерогенеза, так и на прогрессирующие уже имеющиеся очаги атеросклероза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб. / Росстат. М.: 3-46, 2019. С. 170. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2019.pdf>  
Zdravooohranenie v Rossii. 2019: Stat. sb. / Rosstat. M.: Z-46, 2019. S. 170. (In Russ.).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. С. 299.  
O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2019 godu: Gosudarstvennyi doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitелей i blagopoluchiya cheloveka, 2020. S. 299. (In Russ.).
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Малышев П.П., Покровский С.Д., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Д.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерёгин С.Я., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачёв Е.Д., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Олейников В.Э., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шестакова М.В., Якушин С.С. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2020; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii> (дата обращения: 04.07.2021).  
Kuharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balahonova T.V., Gurevich V.S., Kachkovskij M.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Malyshev P.P., Pokrovskij S.D., Sokolov A.A., Sumarov A.B., Gornyakova D.B., Obrezan A.G., Shaposhnik I.I., Anciferov M.B., Ansheles A.A., Aronov D.M., Ahmedzhanov N.M., Barbarash O.L., Bojcov S.A., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eryogin S.Ya., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziolova N.A., Kosmachyov E.D., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Olejnikov V.E., Ragino Yu.I., Skibickij V.V., Smolenskaya O.G., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shestakova M.V., Yakushin S.S. Diagnostika i korrekciya narushenij lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii, VII peresmotr. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2020; 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-korreksiya-narusheniy-lipidnogo-obmena-s-tselyu-profilaktiki-i-lecheniya-ateroskleroza-rossiyskie-rekomendatsii-vii> (data obrashcheniya: 24.06.2021). (In Russ.).
4. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European society of cardiology and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European association for cardiovascular prevention & rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 2016; 207–274.
5. Васильев С.А., Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Суворов А.В., Мазуров А.В., Козлов А.А. Клинико-лабораторная диагностика нарушений функций тромбоцитов. Методическое руководство. М., 2013, 76 с. ISBN: 978-5-906548-07-8  
Vasil'ev S.A., Melkumyan A.L., Berkovskij A.L., Suvorov A.V., Mazurov A.V., Kozlov A.A. Kliniko-laboratornaya diagnostika narushenij funkcij trombocitov. M., 2013, 76 s. ISBN: 978-5-906548-07-8

- Metodicheskoe rukovodstvo. Moskva, 2013, 76 p. ISBN: 978-5-906548-07-8. (In Russ.)
6. Jackson S.P. Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. *Nat Med.*, 2011 Nov 7; 17 (11): 1423–1436. doi: 10.1038/nm.2515. PMID: 22064432
  7. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.*, 2014 Dec; 276: 618–632.
  8. Wu M.D., Atkinson T.M., Lindner J.R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood*, 2017 Mar 16; 129 (11): 1415–1419. doi: 10.1182/blood-2016-07-692673. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28174163; PMCID: PMC5356449.
  9. Gawaz M. Platelets in the onset of atherosclerosis. *Blood Cells Mol. Dis.*, 2006 Mar-Apr; 36 (2): 206–210. doi: 10.1016/j.bcmd.2005.12.022. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16476558
  10. Massberg S., Brand K., Gruner S. et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J. Exp. Med.*, 2002; 196: 887–896. doi: 10.1084/jem.20012044
  11. Nording H.M., Seizer P., Langer H.F. Platelets in inflammation and atherogenesis. *Front Immunol.*, 2015; 6: 98. doi: 10.3389/fimmu.2015.00098
  12. Hawrylowicz C.M., Howells G.L., Feldmann M.; Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. *J. Exp. Med.*, 1 October 1991; 174 (4): 785–790. doi: https://doi.org/10.1084/jem.174.4.785
  13. Huo Y., Schober A., Forlow S.B., Smith D.F., Hyman M.C., Jung S., Littman D.R., Weber C., Ley K. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.*, 2003 Jan; 9 (1): 61–67. doi: 10.1038/nm810. Epub 2002 Dec 16. PMID: 12483207.
  14. Guidelines on myocardial revascularization / The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery, W. Wijns, Ph. Kolh, N. Danchin et al. *Eur. Heart J.*, 2010; 31: 2501–2555.
  15. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. F. Van de Werf, J. Bax, A. Betriu et al. *Eur. Heart J.*, 2008; 28: 2909–2945.
  16. Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.*, 2003; 108: 1664–1672.
  17. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N. Engl. J. Med.*, 1992 Jan 23; 326 (4): 242–250. doi: 10.1056/NEJM199201233260406. PMID: 1727977.
  18. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1976; 295: 369–377; Item (second of two parts), 420–425.
  19. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.*, 1999 Jan 14; 340 (2): 115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207. PMID: 9887164.
  20. Kim H., Conway E.M. Platelets and Complement Cross-Talk in Early Atherogenesis. *Front Cardiovasc. Med.*, 2019 Sep 6; 6: 131. doi: 10.3389/fcvm.2019.00131. PMID: 31555668; PMCID: PMC6742699.
  21. Santos-Gallego C.G., Picatoste B., Badimyn J.J., Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2014; 16: 1–9. doi: 10.1007/s11883-014-0401-9
  22. Projahn D., Koenen R.R. Platelets: key players in vascular inflammation. *J. Leukoc. Biol.*, 2012; 92: 1167–1175. doi: 10.1189/jlb.0312151
  23. Abedinzadeh N., Pedram B., Sadeghian Y. et al. A histopathological analysis of the epidemiology of coronary atherosclerosis: an autopsy study. *Diagn. Pathol.*, 2015; 10: 87. doi: 10.1186/s13000-015-0324-y
  24. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005 Apr 21; 352 (16): 1685–1695. doi: 10.1056/NEJMra043430. PMID: 15843671.
  25. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009 Dec 1; 54 (23): 2129–2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009. PMID: 19942084; PMCID: PMC2834169.
  26. Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология*, 2010; 6 (50): 88–91.
  27. Шелкунова Т.А., Морозов И.А., Рубцов П.М., Самоходская Л.М., Собенин И.А., Орехов А.Н., Смирнов А.Н. Координация экспрессии генов в ходе атерогенеза. *Биохимия*, 2013; 8 (78): 1187–1200.
  28. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. *Рос. кардиол. журн.*, 2010; 2 (82): 92–96.
  29. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах атерогенеза. Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. Новосибирск, 2015. 56–68.
  30. Макаров С.С. NF-kappaB as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol. Med. Today*, 2000; 11 (6): 441–448.
  31. Корякина Л.Б., Пивоваров Ю.И., Курильская Т.Е., Сергеева А.С., Бабушкина И.В. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии

- и ишемической болезни сердца (обзор литературы). *Acta Biomed. Sci.*, 2013; 2 (1): 165–170.
- Koryakina L.B., Pivovarov Yu.I., Kuril'skaya T.E., Sergeeva A.S., Babushkina I.V. Disfunkciya sosudistogo endotelija pri arterial'noj gipertonii i ishemičeskoj bolezni serdca (obzor literatury). *Acta Biomedica Scientifica*. 2013; 2 (1): 165–170. (In Russ.)
32. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health. Risk Manag.*, 2005; 1 (3): 183–98. PMID: 17319104; PMCID: PMC1993955.
33. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab.*, 2011 Nov 2; 14 (5): 575–585. doi: 10.1016/j.cmet.2011.07.015. PMID: 22055501; PMCID: PMC3217209.
34. Gimbrone M.A.Jr., Gargna-Cardesa G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.*, 2013 Jan-Feb; 22 (1): 9–15. doi: 10.1016/j.carpath.2012.06.006. Epub 2012 Jul 18. PMID: 22818581; PMCID: PMC4564111.
35. Tabas I., Williams K.J., Borjén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 2007 Oct 16; 116 (16): 1832–1844. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890. PMID: 17938300.
36. Charo I.F., Ransohoff R.M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 2006 Feb 9; 354 (6): 610–621. doi: 10.1056/NEJMra052723. PMID: 16467548.
37. Mestas J., Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2008 Aug; 18 (6): 228–232. doi: 10.1016/j.tcm.2008.11.004. PMID: 19185814; PMCID: PMC2650852.3.
38. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2013; 1 (10): 4–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-immunologiya-ateroskleroza-ot-teorii-k-praktike>  
Arabidze G.G. Klinicheskaya immunologiya ateroskleroza ot teorii k praktike. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2013; 1 (10): 4–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-immunologiya-ateroskleroza-ot-teorii-k-praktike>. (In Russ.)
39. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (\*). *Annu Rev. Immunol.*, 2009; 27: 165–197. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620. PMID: 19302038; PMCID: PMC2734407.
40. Rossaint J., Herter J.M., van Aken H., Napirei M., Düring Y., Weber C., Soehnlein O., Zarbock A. Synchronized integrin engagement and chemokine activation is crucial in neutrophil extracellular trap-mediated sterile inflammation. *Blood*, 2014 Apr 17; 123 (16): 2573–2584. doi: 10.1182/blood-2013-07-516484. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24335230.
41. Koenen R.R., von Hundelshausen P., Nesselova I.V., Zernecke A., Liehn E.A., Sarabi A., Kramp B.K., Piccinini A.M., Paludan S.R., Kowalska M.A., Kungl A.J., Hackeng T.M., Mayo K.H., Weber C. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nat. Med.*, 2009 Jan; 15 (1): 97–103. doi: 10.1038/nm.1898. Epub 2009 Jan 4. PMID: 19122657.
42. Ström M., Tillmann S., Wirtz T., Bucala R., von Hundelshausen P., Bernhagen J. Platelets are a previously unrecognised source of MIF. *Thromb. Haemost.*, 2013 Nov; 110 (5): 1004–1013. doi: 10.1160/TH13-01-0049. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23846621.
43. Daub K., Seizer P., Stellos K., Krdmer B.F., Bigalke B., Schaller M., Fateh-Moghadam S., Gawaz M., Lindemann S. Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2010 Mar; 36 (2): 146–156. doi: 10.1055/s-0030-1251498. Epub 2010 Apr 22. PMID: 20414829.
44. Burger P.C., Wagner D.D. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood*, 2003 Apr 1; 101 (7): 2661–2666. doi: 10.1182/blood-2002-07-2209. Epub 2002 Dec 12. PMID: 12480714.
45. Lievens D., Zernecke A., Seijkens T., Soehnlein O., Beckers L., Munnix I.C., Wijnands E., Goossens P., van Kruchten R., Thevissen L., Boon L., Flavell R.A., Noelle R.J., Gerdes N., Biessen E.A., Daemen M.J., Heemskerk J.W., Weber C., Lutgens E. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis. *Blood*, 2010 Nov 18; 116 (20): 4317–4327. doi: 10.1182/blood-2010-01-261206. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20705757; PMCID: PMC2993630.
46. Mause S.F., Weber C. Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ Res*. 2010 Oct 29; 107 (9): 1047–1057. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226456. PMID: 21030722.
47. Gawaz M., Brand K., Dickfeld T., Pogatsa-Murray G., Page S., Bogner C., Koch W., Schumig A., Neumann F. Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis. *Atherosclerosis*, 2000 Jan; 148 (1): 75–85. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00241-5. PMID: 10580173.
48. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A., McIntyre T.M., Prescott S.M., Zimmerman G.A., Weyrich A.S. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J. Cell Biol.*, 2001 Aug 6; 154 (3): 485–490. doi: 10.1083/jcb.200105058. PMID: 11489912; PMCID: PMC2196422.
49. Gawaz M., Langer H., May A.E. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2005 Dec; 115 (12): 3378–3384. doi: 10.1172/JCI27196. PMID: 16322783; PMCID: PMC1297269.
50. Lievens D., von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.*, 2011 Nov; 106 (5): 827–838. doi: 10.1160/TH11-08-0592. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22012554.
51. Willoughby S., Holmes A., Loscalzo J. Platelets and cardiovascular disease. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2002; 1 (4): 273–288. doi: 10.1016/s1474-5151(02)00038-5.
52. Korporaal S.J., Akkerman J.W. Platelet activation by low density lipoprotein and high density lipoprotein. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, 2006; 35 (3-4): 270–280. doi: 10.1159/000093220.
53. Israels S.J., McNicol A., Dean H.J., Cognasse F., Sellers E.A. Markers of platelet activation are increased in adolescents with type 2 diabetes. *Diabetes Care.*, 2014; 37 (8): 2400–2403. doi: 10.2337/dc13-2718.



54. van Gils J.M., Zwaginga J.J., Hordijk P.L. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 85 (2): 195–204. doi: 10.1189/jlb.0708400
55. Kanthi Y., Hyman M.C., Liao H. et al. Flow-dependent expression of ectonucleotide tri(di)phosphohydrolase-1 and suppression of atherosclerosis. *J. Clin. Invest.*, 2015; 125 (8): 3027–3036. doi: 10.1172/JCI79514
56. Davignon J., Ganz P.. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.*, 2004; 109 (23 suppl 1): III27–III32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
57. Rondina M.T., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circ Res.*, 2013; 112 (11): 1506–1519. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300512
58. van Gils J.M., da Costa Martins P.A., Mol A., Hordijk P.L., Zwaginga J.J. Transendothelial migration drives dissociation of platelet-monocyte complexes. *Thromb. Haemost.*, 2008; 100 (2): 271–279. PMID: 18690347.
59. Shim C.Y., Liu Y.N., Atkinson T. et al. Molecular imaging of platelet-endothelial interactions and endothelial von willebrand factor in early and mid-stage atherosclerosis. *Circ. Cardiovasc. Imaging.*, 2015; 8 (7): e002765. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002765
60. de Boer H.C., Verseyden C., Ulfman L.H. et al. Fibrin and activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1653–1659.
61. 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: e2–10.
62. Lev E.I., Estrov Z., Aboulfatova K. et al. Potential role of activated platelets in homing of human endothelial progenitor cells to subendothelial matrix. *Thromb. Haemost.*, 2006; 96: 498–504.
63. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.Л., Рвачева А.В. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnyh-progenitornyh-kletok-pri-ateroskleroze> (дата обращения: 25.07.2021).  
Semenova A.E., Sergienko I.V., Dombrovskij A.L., Rvacheva A.V. Rol' endotelial'nyh progenitornyh kletok pri ateroskleroze. *Aterosklerozi i dislipidemii*, 2012; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-endotelialnyh-progenitornyh-kletok-pri-ateroskleroze> (дата обращения: 25.07.2021). (In Russ.)
64. Придова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Res. Pract. Med. J.*, 2018; 3 (5): 40–52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombotsitov-v-vospaleni-i-immunitete> (дата обращения: 07.03.2021). doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4  
Pridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obuhova O.A., Sotnikov A.V. Rol' trombocitov v vospaleni i immunitete. *Research'n Practical Medicine Journal*, 2018; 3 (5): 40–52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-trombotsitov-v-vospaleni-i-immunitete> (data obrashcheniya: 07.03.2021). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4. (In Russ.)
65. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Ч. 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Мед. иммунология*, 2018; 6 (20): 785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak> (дата обращения: 29.11.2020). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796  
Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakuceni P.P. Trombocyt kak aktivatory i regulatory vospalitel'nyh i immunnyh reakcij. CHast' 1. Osnovnye karakteristiki trombocitov kak vospalitel'nyh kletok. *Meditsinskaya immunologiya*, 2018; 6 (20): 785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak> (data obrashcheniya: 29.11.2020). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796. (In Russ.)
66. Wang Z.T., Wang Z., Hu Y.W. Possible roles of platelet-derived microparticles in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2016 May; 248: 10–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.004. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26978582.
67. Suades R., Padry T., Alonso R., Mata P., Badimon L. High levels of TSP1+CD142+ platelet-derived microparticles characterise young patients with high cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis. *Thromb. Haemost.*, 2015; 114 (6): 1310–1321. doi: 10.1160/TH15-04-0325
68. Xiang B., Zhang G., Ye Sh. et al. Characterization of a novel integrin binding protein, VPS33B, which is important for platelet activation and *in vivo*. *Circulation*, 2015; 132: 2334–2344. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018361
69. Ruggeri Z.M. The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb. Res.*, 2007; 120 (suppl 1): S5–S9. doi: 10.1016/j.thromres.2007.03.011
70. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. *Circulation*, 2008; 117 (11): 1449–1459. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827
71. Sonneveld M.A., Kavousi M., Ikram M.A. et al. Low ADAMTS-13 activity and the risk of coronary heart disease: a prospective cohort study: the Rotterdam study. *J. Thromb. Haemost.*, 2016; 14 (11): 2114–2120. doi: 10.1111/jth.13479
72. Theilmeyer G., Michiels C., Spaepen E., Vreys I., Collen D., Vermeylen J., Hoylaerts M.F. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood.*, 2002 Jun 15; 99 (12): 4486–4493. doi: 10.1182/blood.v99.12.4486. PMID: 12036879
73. Chung D.W., Chen J., Ling M. et al. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion. *Blood.*, 2016; 127 (5): 637–645. doi: 10.1182/blood-2014-09-599530
74. Kuijper P.H., Gallardo Torres H.I., Houben L.A., Lammers J.W., Zwaginga J.J., Koenderman L. P-selectin and MAC-1 mediate monocyte rolling



- and adhesion to ECM-bound platelets under flow conditions. *J. Leukoc. Biol.*, 1998; 64 (4): 467–473. doi: 10.1002/jlb.64.4.467
75. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5 (3): 40–52. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-4>  
Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakuseni P.P. Trombocytosis as activator and regulatory of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of thrombocytosis as an activator and regulatory of inflammatory and immune reactions. *Meditsinskaya immunologiya*, 2018; 6 (20): 785–796. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trombotsity-kak-aktivatory-i-regulyatory-vospalitelnyh-i-immunnyh-reaktsiy-chast-1-osnovnye-harakteristiki-trombotsitov-kak> (data obrashcheniya: 29.11.2020). doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796. (In Russ.)
  76. Ahn K.C., Jun A.J., Pawar P. et al. Preferential binding of platelets to monocytes over neutrophils under flow. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 329 (1): 345–355. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.01.146
  77. Henn V., Slupsky J.R., Gräfe M., Anagnostopoulos I., Fürster R., Müller-Berghaus G., Kroczeck R.A. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*, 1998 Feb 5; 391 (6667): 591–594. doi: 10.1038/35393. PMID: 9468137.
  78. Jenne C.N., Urrutia R., Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int. J. Lab. Hematol.*, 2013 Jun; 35 (3): 254–261. doi: 10.1111/ijlh.12084. PMID: 23590652.
  79. Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A. et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 $\beta$  synthesis. *J. Cell. Biol.*, 2001; 154 (3): 485–490. doi: 10.1083/jcb.200105058
  80. Huo Y., Ley K.F. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2004; 14 (1): 18–22. doi: 10.1016/j.tcm.2003.09.007
  81. von Hundelshausen P., Schmitt M.M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications. *Front Physiol.*, 2014; 5: 294. doi: 10.3389/fphys.2014.00294
  82. Patzelt J., Mueller K., Breuning S., Karathanos A., Schleicher R., Seizer P. et al. Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 2015; 238 (2): 289–295. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.002
  83. Seno T., Inoue N., Gao D. et al. Involvement of NADH/NADPH oxidase in human platelet ROS production. *Thromb. Res.*, 2001; 103 (5): 399–409. doi: 10.1016/s0049-3848(01)003. Vischer UM, Jornot L., Wollheim C.B., Theler J.M. Reactive oxygen intermediates induce regulated secretion of von Willebrand factor from cultured human vascular endothelial cells. *Blood*, 1995; 85 (11): 3164–3172. PMID: 7756649.
  84. Мансурова Д.А. Ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме: эффективность и безопасность применения, методы оценки. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*, 2018; 3 (20). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ingibitory-p2y12-retseptorov-trombotsitov-pri-ostrom-koronarnom-sindrome-effektivnost-i-bezopasnost-primeneniya-metody-otsenki-obzor> (дата обращения: 25.07.2021).
  85. Терешенко С.Н., Джаиани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент*, 2008; 11: 25–32. Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A. Antithrombotic therapy as a basis for prevention of cardiovascular complications. Focus on acetylsalicylic acid. *Trudnyy patsient*, 2008; 11: 25–32. (In Russ.)
  86. Лупанов В.П. Применение ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики коронарной болезни сердца. *Рус. мед. журн.*, 2005; 13 (15): 1053–1056. Lupanov V.P. The use of aspirin for secondary prevention of coronary heart disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, 2005; 13 (15): 1053–1056. (In Russ.)
  87. Ogawa H., Nakayama M., Morimoto T. et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008; 300 (18): 2134–2141.
  88. Belch J., MacCuish A., Campbell I. et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008; 337: a1840.
  89. de Berardis G., Sacco M., Strippoli G.F. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009; 339: b4531.
  90. McFadyen J.D., Schaff M., Peter K. Current and future antiplatelet therapies: emphasis on preserving haemostasis. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2018 Mar; 15 (3): 181–191. doi: 10.1038/nrcardio.2017.206. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29297508.
  91. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncagliioni M.C., Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009 May 30; 373 (9678): 1849–1860. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1. PMID: 19482214; PMCID: PMC2715005.
  92. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002 Jan 12; 324 (7329): 71–86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71. Erratum in: *BMJ*, 2002 Jan 19; 324 (7330): 141. PMID: 11786451; PMCID: PMC64503.
  93. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F.,

- Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardson T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2020 Jan 14; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur. Heart J.* 2020 Nov 21; 41 (44): 4242. PMID: 31504439.
94. Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019 Jan 22; 321 (3): 277–287. doi: 10.1001/jama.2018.20578. Erratum in: *JAMA*, 2019 Jun 11; 321 (22): 2245. PMID: 30667501; PMCID: PMC6439678.
95. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S., Armitage J. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 2018 Oct 18; 379 (16): 1529–1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30146931.
96. Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P.B., Howard G., Pearson T.A., Rothwell P.M., Ruilope L.M., Tendera M., Tognoni G; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2018 Sep 22; 392 (10152): 1036–1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X. Epub 2018 Aug 26. PMID: 30158069; PMCID: PMC7255888.
97. McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L., Tonkin A.M., Donnan G.A., Nelson M.R., Reid C.M., Lockery J.E., Kirpach B., Storey E., Shah R.C., Williamson J.D., Margolis K.L., Ernst M.E., Abhayaratna W.P., Stocks N., Fitzgerald S.M., Orchard S.G., Trevaaks R.E., Beilin L.J., Johnston C.I., Ryan J., Radziszewska B., Jelinek M., Malik M., Eaton C.B., Brauer D., Cloud G., Wood E.M., Mahady S.E., Satterfield S., Grimm R., Murray A.M.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N. Engl. J. Med.*, 2018 Oct 18; 379 (16): 1509–1518. doi: 10.1056/NEJMoa1805819. Epub 2018 Sep 16. PMID: 30221597; PMCID: PMC6289056.
98. Cyrus T., Sung S., Zhao L., Funk C.D., Tang S., Praticr D. Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*, 2002 Sep 3; 106 (10): 1282–1287. doi: 10.1161/01.cir.0000027816.54430.96. PMID: 12208806.
99. Tous M., Ferrà N., Vilella E., Riu F., Camps J., Joven J. Aspirin attenuates the initiation but not the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat, high-cholesterol diet. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2004 Jul; 95 (1): 15–19. doi: 10.1111/j.1742-7843.2004.pto950104.x. PMID: 15245571.
100. Afek A., Kogan E., Maysel-Auslender S., Mor A., Regev E., Rubinstein A., Keren G., George J. Clopidogrel attenuates atheroma formation and induces a stable plaque phenotype in apolipoprotein E knockout mice. *Microvasc. Res.*, 2009 May; 77 (3): 364–369. doi: 10.1016/j.mvr.2009.01.009. Epub 2009 Jan 31. PMID: 19323972.
101. Li M., Zhang Y., Ren H., Zhang Y., Zhu X. Effect of clopidogrel on the inflammatory progression of early atherosclerosis in rabbits model. *Atherosclerosis*, 2007 Oct; 194 (2): 348–356. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.006. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17156785.
102. Yamamoto Y., Yamashita T., Kitagawa F., Sakamoto K., Giddings J.C., Yamamoto J. The effect of the long term aspirin administration on the progress of atherosclerosis in apoE<sup>-/-</sup> LDLR<sup>-/-</sup> double knockout mouse. *Thromb. Res.*, 2010 Mar; 125 (3): 246–252. doi: 10.1016/j.thromres.2009.11.008. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20005558.
103. Heim C., Gebhardt J., Ramsperger-Gleixner M., Jacobi J., Weyand M., Ensminger S.M. Clopidogrel significantly lowers the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice *in vivo*. *Heart Vessels*, 2016 May; 31 (5): 783–794. doi: 10.1007/s00380-015-0696-7. Epub 2015 Jun 11. PMID: 26062773.

#### Сведения об авторе:

**Татьяна Олеговна Николаева**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, доцент по специальности «Кардиология», ORCID iD: 0000-0002-1103-5001, e-mail: tabo51610@gmail.com

#### Information about the author:

**Tatyana O. Nikolaeva**, associate professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Associate Professor in the specialty «Cardiology», candidate of medical sciences, ORCID iD: 0000-0002-1103-5001, e-mail: tabo51610@gmail.com

Поступила в редакцию 25.07.2021  
Принята к печати 26.09.2021

Received 25.07.2021  
Accepted 26.09.2021

