

УДК 612

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И ЗНАЧЕНИЕ КОРРЕКЦИИ ИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

© 2023 г. Л. И. Бурячковская<sup>а, \*</sup>, Н. В. Ломакин<sup>б, с, \*\*</sup>,  
Е. Г. Попов<sup>а, \*\*\*</sup>, А. М. Мелькумянц<sup>а, д, \*\*\*\*</sup>

<sup>а</sup>ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии  
им. академика Е.И. Чазова” Минздрава России, Москва, 121552 Россия

<sup>б</sup>ФГБУ “Центральная клиническая больница с поликлиникой” Управления делами Президента РФ,  
Москва, 119285 Россия

<sup>с</sup>ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России,  
Москва, 125993 Россия

<sup>д</sup>ФГАОУ ВО “Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)”,  
Московская область, Долгопрудный, 141701 Россия

\*e-mail: livbur@mail.ru

\*\*e-mail: lomakinnikita@gmail.com

\*\*\*e-mail: info@biola.ru

\*\*\*\*e-mail: artmelk@gmail.com

Поступила в редакцию 24.11.2022 г.

После доработки 28.12.2022 г.

Принята к публикации 15.01.2023 г.

Тромбоциты играют ключевую роль в развитии тромбоза и воспаления. Они являются ключевыми участниками патологического тромбоза в силу своей способности прикрепляться к поврежденным участкам кровеносных сосудов и дальнейшему накоплению в местах нарушения. Хотя активацию и адгезию тромбоцитов следует рассматривать как физиологический ответ на внезапную трещину или разрыв атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге способствует ее репарации, неконтролируемое прогрессирование такого процесса в коронарных артериях может завершиться образованием окклюзирующего просвета сосуда тромба, приводящего к развитию инфаркта миокарда. Настоящий обзор посвящен, в основном, рассмотрению коррекции функции тромбоцитов с помощью антитромбоцитарных препаратов, которые обусловили существенные позитивные изменения в борьбе с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

*Ключевые слова:* функции тромбоцитов, активация тромбоцитов, протеомика, тромбоз, острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия

**DOI:** 10.31857/S0301179823020029, **EDN:** PLBXMS

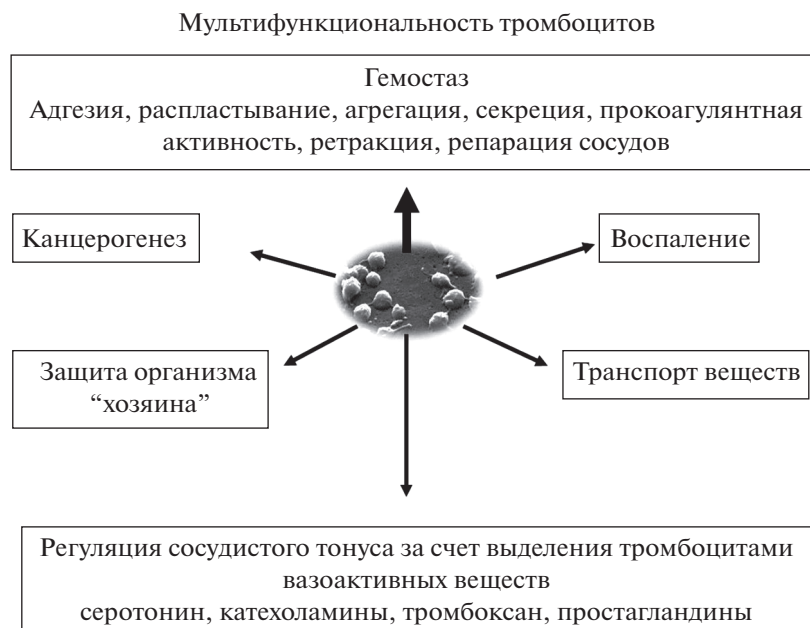
### ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты человека представляют собой циркулирующие в крови клетки малого размера, лишенные ядра, но сохранившие способность к самостоятельному синтезу. Они участвуют во многих важных физиологических процессах, включая гемостаз, иммунитет, воспаление, транспорт веществ, защиту организма от бактерий и вирусов, метастазирование раковых клеток (рис. 1).

Однако, несмотря на их значительное преобразование в ходе эволюции, безъядерные тромбоциты являются уникальными для млекопитающих. Они обладают богатым рецепторным аппара-

ратом, большим количеством внутриклеточных гранул, расширенной открытой канальцевой системой, способностью к синтезу белков, высокой подвижностью, что позволяет им эффективно и быстро принимать разные сигналы в сосудистой сети и осуществлять координацию с другими клетками крови, такими как эндотелиоциты, лейкоциты и эритроциты. Анализируя такие свойства тромбоцитов, некоторые авторы сравнивают их с созданными человеком беспилотными летательными аппаратами дронами, находя сходство с точки зрения общей автономности, маневренности и энергозатратности [76].

Эволюционно тромбоциты как отдельная клетка с ядром появились у хрящевых рыб [113], а



**Рис. 1.** Участие тромбоцитов в разных физиологических процессах в организме.

затем были обнаружены у костистых рыб [12, 82]. В крови всех животных, относящихся к следующим за ними классам (земноводные, пресмыкающиеся, птицы), тромбоциты ядерные. И только у представителей класса млекопитающих они безъядерные, т.е. эволюционно именно при переходе к этому классу организмов происходит потеря ядра. Существует мнение, что это произошло для снижения уровня потребления кислорода и снижения затрат энергии на поддержание обменных процессов в самих ядрах клеток [13].

Потеря ядра и в результате этого отсутствие ДНК не привело к утере тромбоцитами способности к синтезу белков и других веществ. Сохранение этой способности впервые было обнаружено А. Warshaw в 1967 г. [121], но было воспринято скептически из-за противоречия с устоявшимися представлениями о механизмах синтеза белка. Однако накопление данных, подтверждающих такую способность тромбоцитов человека, привело к пониманию существования способности тромбоцитов человека к самостоятельному синтезу большого числа веществ и с тех пор взгляд на них как на полноценные клетки, несмотря на отсутствие ядра, окончательно утвердился [124].

Большая часть транскриптом поступает в тромбоциты из их родительской клетки мегакариоцита при тромбопоэзе, а меньшая часть может быть получена путем синтеза или переноса из других клеток или плазмы в кровотоке [49].

Богатый и сложный транскриптом содержит мРНК, микроРНК, длинную некодирующую РНК, несколько пре-мессенджерных РНК (пре-мРНК)

и кольцевую РНК [103]. Тромбоциты способны трансформировать пре-мРНК сигнал-зависимым образом с образованием мРНК, которые могут транслироваться в белки, влияющие на функциональные реакции, а микроРНК не только регулируют прямые функции этих клеток, но и участвуют в межклеточных взаимодействиях и реакциях клетки-хозяина [52].

Патогены, бактериальные продукты и системные агонисты могут запускать сплайсинг эти пре-мРНК с образованием мРНК, которые транслируются в белки [102]. Показано, что транскриптом тромбоцитов изменяется при заболеваниях почек, сепсисе, инфаркте миокарда, цереброваскулярных заболеваниях, раке, гипертонии, волчанке и других заболеваниях [90, 53]. Тромбоциты являются основным источником циркулирующих микроРНК со значительным регуляторным потенциалом в отношении патофизиологии сердечно-сосудистой системы и других заболеваний. Было показано, что микроРНК изменяют экспрессию белков тромбоцитов, что влияет на реактивность тромбоцитов. Циркулирующие микроРНК можно определять в плазме, сыворотке или цельной крови. Предлагается использовать их в качестве диагностических и прогностических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний [125].

Активированные тромбоциты могут синтезировать PDGF, фактор активации тромбоцитов 4 (PAF-4),  $\beta$ -тромбоглобулин и тромбоспондин, интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), тромбоксан A<sub>2</sub> и многие другие белки [64].

### *Участие в воспалительных и иммунных реакциях*

Роль тромбоцитов выходит за рамки их традиционных функций при тромбозе и гемостазе. Они также играют ключевую роль в воспалительных и иммунных процессах, взаимодействуя, стимулируя и регулируя клетки врожденной иммунной системы, такие как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты [80]. В сосудистом русле тромбоциты располагаются преимущественно вдоль сосудистой стенки, что дает им возможность немедленно реагировать и первыми из циркулирующих клеток принимать провоспалительный сигнал от эндотелиальных клеток [83]. На тромбоцитах есть большое число рецепторов, реагирующих на дисфункцию эндотелия, токсины, бактерии и вирусы, взаимодействие с которыми приводит к активации клеток. К ним относятся Толл-подобные рецепторы (TLR), Fc-рецепторы к патогенам, хемокиновые и скавенджер рецепторы, CLEC-2 – рецепторы, через которые идет сигнал на активацию от воспалительных макрофагов [28]. В ответ на поступивший сигнал на активированных тромбоцитах экспрессируется P-селектин (CD62P), лиганд которого PSGL-1 есть на лейкоцитах, и GPIIb/3, через который происходит взаимодействие с Mac-1 нейтрофилов [114, 100]. Формирование гетероклеточных тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов вызывает образование нейтрофилами микровезикул с арахидоновой кислотой, которая участвует в синтезе тромбоксана A<sub>2</sub> тромбоцитами. Его высвобождение из тромбоцитов активирует экспрессию эндотелиального ICAM-1, что приводит к повышению адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке и их транслокации в сосудистую стенку [95]. Также активированные тромбоциты секретируют запасенный в них фактор 4 (ТФ4), который при их взаимодействии с нейтрофилами повышает их фагоцитарную функцию и выживаемость [63]. Также тромбоциты благодаря секреции β-дефензина и хемокинового гетеродимера RANTES-PF4 воздействуют на нейтрофилы и участвуют в формировании способных захватывать и лизировать микроорганизмы и вирусы нейтрофильных ядерных внеклеточных ловушек (NET) [75]. В то же время NET служит платформой для дальнейшей активации тромбоцитов и факторов свертывания, что еще раз указывает на тесную связь воспаления и гемостаза.

При атеросклерозе, когда наблюдается разрыв бляшки, в местах повреждения вместе с тромбоцитами быстро накапливаются нейтрофилы, которые могут индуцировать и усиливать активацию тромбоцитов и свертывание крови. Нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленную подгруппу лейкоцитов в артериальных тромбах пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), а антитромбоцитарная терапия может подавлять взаимодействие тромбоцитов с

этим клетками и воздействовать косвенно на воспалительный процесс [86]. Антикоагулянт гепарин, широко используемый при острых тромботических событиях, разрушает NET и нейтрализует гистоны, что способствует его клиническому эффекту [81].

### *Захват бактерий и вирусов*

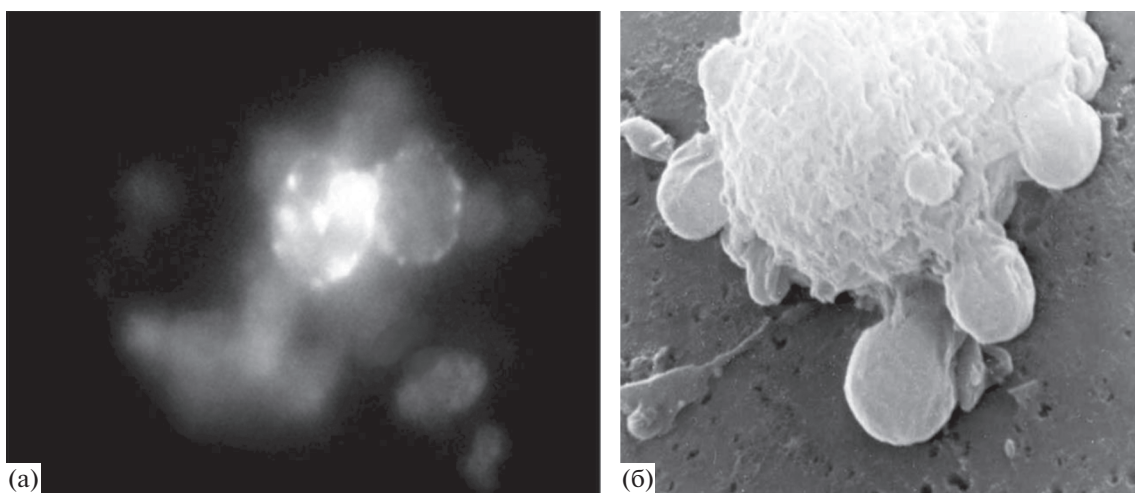
Тромбоциты обладают фагоцитарной функцией захвата бактерий и вирусов. На них есть рецепторы комплемента, FcγRIIa и TLR, через которые бактерии связываются с мембраной тромбоцитов, активируют их, и в результате происходит захват и интернализация патогена клеткой. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат тромбоцидины или микробицидные белки и киноцидины, цитокины тромбоцитов, которые имеют прямое бактерицидное действие и способные нейтрализовать и разрушать бактерии. Относящийся к цитокинам тромбоцитарный фактор-4 обладает дополнительными свойствами, которые могут способствовать клиренсу бактерий [27].

Долгое время обсуждался вопрос о возможности лизиса вирусов, также захваченных тромбоцитами. Дискуссия шла по пути рассуждений, что с ними происходит далее, уничтожение подобно бактериям или распространение по организму. Однако в альфа-гранулах был обнаружен вирус-специфичный иммуноглобулин G (IgG), который потенциально способен нейтрализовать вирусы [101]. Тромбоциты также секретируют антимикробные белки PD1–PD4, которые обладают противовирусной активностью [84]. Взаимодействие с вирусами приводит к активации тромбоцитов (рис. 2а), их дегрануляции и агрегации.

На сегодняшний день нет четкого понимания о препаратах, способных подавлять активацию тромбоцитов при вирусной инфекции, но понимание важности этого пути снижения тромбоцитарных событий широко обсуждается [87].

### *Транспортная функция*

Благодаря способности к экзо-эндоцитозу, тромбоциты осуществляют транспорт различных веществ в организме (серотонин, адреналин, норадреналин, гистамин, дофамин, молекулы адгезии, факторы свертывания, иммуноглобулины, альбумин и др.). Более 300 молекул могут находиться внутри гранул и цитоплазме тромбоцитов, которые не участвуют в метаболизме данной клетки. Часть из них получена в ходе тромбоцитопоеза из мегакариоцитов, а часть захватывается в ходе циркуляции. В определенных условиях в конкретных местах тромбоциты секретируют эти молекулы, что приводит к запуску как физиологических, так и патофизиологических процессов [107].



**Рис. 2.** (а) Способность тромбоцитов захватывать и инкорпорировать вирусы. Вирус простого герпеса в активированных тромбоцитах больного воспалительной ДКМП (флуоресцентная микроскопия). (б) Раковая клетка из культуры HELA после инкубации с тромбоцитами (сканирующая электронная микроскопия). Представлены авторские оригинальные микрофотографии.

Недавно показано, что тромбоциты человека содержат высокие уровни запасенного в  $\alpha$ -гранулах и связанных с мембраной растворимых форм  $\beta$ -амилоидного белка, которые при стимуляции тромбином и коллагеном расщепляются под действием  $\alpha$ -секретаза-подобными активаторами. В таком виде  $\beta$ -амилоидный белок легко высвобождается тромбоцитами и может составлять более 90% циркулирующего вещества [50, 117]. Нормальная функция  $\beta$ -амилоидного белка в кровотоке до конца неизвестна, однако есть данные, подтверждающие его роль в острой фазе воспаления, при атеросклерозе и болезни Альцгеймера. Содержание  $\beta$ -амилоидного белка в тромбоцитах увеличивается с возрастом, но его освобождение может подавляться широко применяемой при лечении острого коронарного синдрома ацетилсалициловой кислотой [127].

#### *Канцерогенез и тромбоциты*

Тромбоциты могут принимать активное участие во всех этапах канцерогенеза, включая рост опухоли, перемещении опухолевых клеток и метастазирование [61]. Тромбоциты значительно снижают рост опухоли и увеличивали количество внутриопухолевых макрофагов. Они проникают в микроокружение опухоли и взаимодействуют с опухолевыми клетками через кадгерин-6. Это приводит к расплыванию тромбоцитов на раковой клетке, высвобождению содержимого их гранул и образованию микрочастиц, содержащих хемоаттрактанты RANTES, MIF, CCL2 и CXCL12. Они способствуют рекрутированию макрофагов и активации их способности уничтожать опухолевые клетки с помощью  $IFN\gamma$  и  $IL4$ , что приво-

дит к остановке клеточного цикла опухолевых клеток. Напротив, в кровотоке такие микрочастицы активируют эндотелиальные клетки и тромбоциты и способствуют метастазированию [91]. В зависимости от окружающей среды, последствия взаимодействия тромбоцитов с опухолью могут предотвращать или способствовать метастазированию. Появление в кровотоке “слушившейся” раковой клетки должно сопровождаться ее элиминацией иммунной системой, однако тромбоциты могут взаимодействовать с ней, приводя к перестройке ее окружения, в результате чего она становится неузнаваемой для клеток-киллеров (рис. 2б). Тромбоциты способствуют прикреплению циркулирующих опухолевых клеток к эндотелию, обеспечивают сигналы для создания преметастатической ниши и облегчая метастазирование в новом участке. В то же время опухолевые клетки опосредуют активацию тромбоцитов, приводящую к их агрегации и высвобождению факторов роста и ангиогенеза, которые способствуют росту опухоли. Тромбоциты стимулируют экспрессию проангиогенных факторов опухолевыми клетками, а также играют антиапоптотическую роль, поддерживая их выживаемость. Разработка методов специфического воздействия на взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками без вмешательства в нормальные функции тромбоцитов может обеспечить значительный прогресс в лечении больных раком, особенно на стадии метастазирования [41].

#### *Особенности строения и функций тромбоцитов*

Циркулирующие тромбоциты в покое имеют дисковидную форму и не взаимодействуют с ин-

тактной стенкой сосуда. Их количество составляет 150–400 тыс./мкл) и они постоянно оценивают свое окружение, используя широкий спектр рецепторов клеточной поверхности и молекул адгезии. Из них наиболее распространены адгезивные и сигнальные молекулы интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ,  $\alpha\text{V}\beta_3$  и  $\alpha_5\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$  и  $\alpha_2\beta_1$ , богатые лейцином гликопротеины, важнейшим из которых является комплекс GPIIb-IX-V, рецепторы, связанные с G-белком, такие как протеаза-активируемые PAR-1 и PAR-4, пуриновые  $\text{P}_2\text{X}_1$ ,  $\text{P}_2\text{Y}_1$  и  $\text{P}_2\text{Y}_{12}$ , простагландиновые к тромбоксану и простаглицлину. Иммунорецепторы GPII и CLEC-2 играют важную роль в активации и агрегации тромбоцитов [44].

Тромбоциты содержат уникальные органеллы, такие как  $\alpha$ -гранулы, плотные тельца и лизосомы, которые способствуют этим процессам. В  $\alpha$ -гранулах содержатся мембраносвязанные рецепторы ( $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , GPII, комплекс GPIIb-IX-V, P-селектин и др.), факторы свертывания крови (включая фактор Виллебранда (фВб), факторы свертывания крови V и VIII, протеин S, антитромбин, плазминоген/плазмин), цитокины и хемокины, факторы роста, микробицидные белки и иммунные медиаторы, которые высвобождаются при активации. Плотные гранулы содержат высокие концентрации адениннуклеотидов, серотонина, гистамина,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ , пиродифосфата и полидифосфата, а лизосомы гидролазы [110].

Для тромбоцитов характерны 4 функции: адгезия, агрегация, реакция освобождения или экзоэндоцитоз и сократительная способность, реализующаяся при ретракции тромба. В зависимости от физиологических или патофизиологических условий происходит реализация той или иной функции.

При низких скоростях сдвига ( $100\text{--}1000\text{ с}^{-1}$ ) тромбоциты взаимодействуют с присутствующими во внеклеточном матриксе коллагеном (через GPII и  $\alpha_2\beta_1$ ), фибронектином (через интегрин  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ,  $\alpha\text{V}\beta_3$  и  $\alpha_5\beta_1$ ) и ламинином (через  $\alpha_6\beta_1$ ) [96]. При высоких скоростях сдвига ( $1000\text{--}4000\text{ с}^{-1}$ ) начальная обратимая адгезия абсолютно зависит от взаимодействия тромбоцитарного GPIIb и фВб, который служит сайтом связывания тромбоцитарного комплекса GPIIb-IX-V [115]. На покоящихся тромбоцитах наиболее распространенный мембранный рецептор тромбоцитов GPIIb/IIIa находится в так называемой закрытой конформации с низким сродством к своему лиганду фибриногену. При активации тромбоцитов передача сигналов вызывает конформационные изменения в этом рецепторе, приводящих к значимому повышению его аффинности, связыванию с фибриногеном, образованию мостиков между тромбоцитами и их агрегации [105].

Во время циркуляции тромбоциты реагируют на различные агонисты и высвобождают содержимое гранул. Реакция высвобождения представляет собой важный этап первичного гемостаза. Энергия и мессенджеры, необходимые для реактивности тромбоцитов, обеспечиваются митохондриями, а секреция плотной тубулярной и открытой канальцевой системами. Каждая популяция гранул имеет определенные свойства, касающиеся как структуры, так и роли высвобождаемых компонентов. Плотные гранулы содержат небольшие небелковые молекулы, которые выделяются для рекрутирования других тромбоцитов,  $\alpha$ -гранулы содержат крупные адгезивные и участвующие в свертывании крови белки. Лизосомы содержат гидролазы, способствующие уничтожению патогенов и раковых клеток. Секреция содержимого запасующих гранул тромбоцитов в окружающую среду происходит в результате перестройки гранул и слияния их с плазматической мембраной. Типичные нарушения тромбоцитов, возникающие в результате аномалии запасующих гранул, называются дефектом запасующего пула и характеризуются удлиненным временем кровотечения [93].

После образования тромба наблюдается его спонтанное сжатие и уплотнение или ретракция, которая связана с перестройкой актомиозинового аппарата сократительных белков активированных тромбоцитов. Этот процесс имеет важное патогенетическое и клиническое значение, так как способствует уменьшению тромбоцитарной закупорки сосуда и восстановлению кровотока в обход тромба, возможности эмболизации частями рыхлого тромба, которая снижается по мере его уплотнения и устойчивости к разрыву. С другой стороны, снижается чувствительность плотного тромба к фибринолизу и тромболитической терапии [18].

#### *Роль тромбоцитов в гемостазе и тромбозе*

Тромбоциты служат жизненно важным компонентом нормального гемостаза и являются ключевыми участниками патологического тромбоза в силу их способности прикрепляться к поврежденным кровеносным сосудам и накапливаться в местах повреждения [99]. Хотя адгезию тромбоцитов и активацию следует рассматривать как физиологический ответ на повреждение сосуда или атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге способствует их репарации, неконтролируемое прогрессирование такого процесса может привести к образованию тромбов, окклюзии сосудов и в результате к развитию транзиторной ишемии, ИМ или инсульта [83].

Образование тромбоцитарного тромба и активация плазменных компонентов называются первичным и вторичным гемостазом соответственно.

Эти два процесса инициируются одновременно, когда происходит повреждение кровеносных сосудов, но активация тромбоцитов происходит гораздо быстрее и в результате нее происходит усиление процесса коагуляции. Активация тромбоцитов приводит к появлению большего числа мест связывания с более высоким сродством к активированным факторам свертывания крови. После комбинированной стимуляции коллагеном и тромбином тромбоциты экспрессируют на своей поверхности фосфолипиды и секретируют фактор V (фV), фибриноген и тромбоспондин [116]. Тромбоцитарный фV, хранящийся в  $\alpha$ -гранулах, составляет примерно 20% от общего пула в организме. В отличие от плазменного, секретируемый тромбоцитами фV частично активируется, проявляя значительную кофакторную активность, которая увеличивается в два-три раза после активации тромбином или фХа. Кроме того, фVa, полученный из тромбоцитов, заякоривается на ГП II их мембраны и в два-три раза более устойчив к инактивации, катализируемой активированным протеином C [126]. Активированные тромбоциты также освобождают фVII, фIX и фX и связывают фVIII, что способствует усилению плазменного гемостаза. В то же время, тромбоциты секретируют белок-антикоагулянт, ингибитор пути тканевого фактора (или TFPI), который способствует сдерживанию чрезмерной коагуляции, ограничению роста тромба и благодаря этому снижению риска полной окклюзии сосуда. Еще один антикоагулянт, протеин S, обнаруженный в тромбоцитах, после освобождения связывается с мембраной активированного тромбоцита и может подавлять образование тромбина и фХа.

Наконец,  $\alpha$ -гранулы тромбоцитов также содержат протеазы SERPINs, нексин I и II (PN1 и PN2), которые высвобождаются во время активации тромбоцитов. PN1 негативно регулирует коагуляцию и фибринолиз, инактивируя тромбин и фибринолитические протеазы, а PN2 ингибирует фXIa. Гепарин может ускорить этот процесс [99].

Сложное взаимодействие между тромбоцитами и системой свертывания недооценивалось на протяжении многих десятилетий. Хотя осознание того, что многие стадии образования тромбоцитарного тромба тесно связаны с различными стадиями образования тромбина и физиологической коагуляции, полностью зависит от экспрессии прокоагулянтных поверхностей, экспрессии или активации специфических рецепторов на тромбоцитах. Многие тромбоцитарные явления, связанные с заболеванием и терапией, вызываются поврежденными или пораженными клетками крови, а не изменениями факторов свертывания крови.

### *Активация тромбоцитов при ОКС*

Тромбоциты способствуют развитию всех стадий атеротромбоза. В физиологических условиях интактный, неповрежденный эндотелий, и в первую очередь его гликокаликс, препятствуют адгезии тромбоцитов к стенке артерии. Однако при воспалительных процессах тромбоциты могут прикрепляться к монослою активированных эндотелиальных клеток через рецепторы адгезии, такие как P1b и GPII и активироваться. Активированные тромбоциты высвобождают медиаторы воспаления и митогенеза в микроокружение, тем самым изменяя хемотаксические, адгезивные и протеолитические свойства эндотелия. Эти индуцированные тромбоцитами изменения функций эндотелиальных клеток и увеличение транслокации лейкоцитов через сосудистую стенку наряду с липидными и про-воспалительными факторами участвуют в зарождении атеросклеротической бляшки. Кроме того, тромбоциты передают биохимические сигналы нейтрофилам, моноцитам и субпопуляциям лимфоцитов через адгезивные молекулы, такие как P-селектин и множество секретируемых растворимых медиаторов. Активированные тромбоциты также выделяют хемокины, способствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги (например, фактор 4 тромбоцитов), а также разрушают металлопротеиназы 2 и 9 [48]. Кроме того, активированные тромбоциты отделяют микрочастицы, переносящие различные субстанции, взаимодействуют с лейкоцитами и другими клетками и могут усиливать воспаление в артериальной стенке. Помимо вклада в инициирование и прогрессирование атеросклеротических поражений, тромбоциты запускают артериальный тромбоз в ответ на разрыв или эрозию атеросклеротической бляшки. Эти события в конечном итоге приводят к формированию неокклюзирующего или полностью перекрывающего просвет сосуда тромбоцитарно-фибринового тромба, который чаще всего является причиной острого коронарного синдрома (ОКС), а в ряде случаев даже внезапной коронарной смерти [57]. При ИМ значительно меняется состав белков тромбоцитов. Анализ протеомики этих клеток показал, что на 1-е сутки у больных ИМ с подъемом ST количество содержащихся белков возрастает на 40 единиц по сравнению с больными стабильной ИБС. В первую очередь это относится к белкам цитоскелета, число которых повышается на 38%, представителям сигнальных путей (на 24%) и участникам реакции освобождения (на 21%). Наблюдается достоверное увеличение концентрации сократительных белков, таких как альфа-актинин-1, миозин-9, Cdc 42, талин-1, что может значительно повышать способность к изменению формы тромбоцитов и их активацию [88]. Сходная картина наблюдается и в отношении тромбоцитов больных ИМ без подъема сегмента ST.



У них повышается уровень 16 белков цитоскелета, ответственных за организацию морфологии клеток и их взаимодействие друг с другом. Кроме того, происходит увеличение 14-ти сигнальных белков и 9-ти, играющих важную роль в активации ГП IIb/IIIa и GPII (рецептор к коллагену), что влияет на усиление активации тромбоцитов, связанной с развитием ИМ [118, 119]. Феномен снижения активности тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов также связан с изменением белков этих клеток. Исследование протеомики тромбоцитов больных чувствительных и нет к АСК, выявило различия между ними в отношении белков цитоскелета, связанных с метаболизмом, временем жизни клеток, оксидативным стрессом. У нечувствительных к АСК больных снижена регуляция трех белков, связанных с цитоскелетом (предшественники гелсолина 2 и 3, F-актин) которые контролируют сборку и разборку актинового филамента, участвующего в изменении формы тромбоцитов. Также у этих пациентов в тромбоцитах снижено содержание белков теплового шока. Все эти изменения могут приводить к повышению апоптоза тромбоцитов у таких больных. В то же время кардиологические дозы АСК не влияют на белки, участвующие в воспалении. У чувствительных к клопидогрелу больных ОКС на фоне нагрузочной дозы препарата значительно снижается экспрессия белков, связанных с оксидативным стрессом (белок теплового шока 70 кДа, фосфопротеин-1), метаболизмом (нуклеотид дифосфат киназа-В, D-аспартат, O-метилтрансфераза, убикуэтин-подобный фермент-1) и реорганизацией цитоскелета (профилин-1, калапин, тромбоспондин, а-расстворимый-NSF связанный белок). Все они связаны с процессом активации тромбоцитов, которую способен подавлять клопидогрел [121].

Предотвращению перечисленных выше событий способствует применение антиагрегантных препаратов, появление которых способствовало снижению смертности от этих грозных патологий. Борьба с ОКС и ИМ имеет большую историю, которая будет рассмотрена в данном обзоре.

#### *История борьбы с острым коронарным синдромом*

В большинстве случаев ИМ связан с атеросклеротическими изменениями в коронарных артериях сердца. Впервые термин “атеросклероз” ввел немецкий патологоанатом Феликс Маршанд в 1904 г., обозначая им наличие липидных отложений в стенках артериальных сосудов и повышение жесткости сосудов [39]. Сегодня атеросклероз рассматривается как системное хроническое заболевание, сопровождающееся специфическим поражением артериальной стенки [46]. Это происходит в результате очаговой липидной инфильтрации и появления окисленных липидов,

которые участвуют в развитии местного воспаления. Активированные клетки эндотелия экспрессируют молекулы адгезии, которые способствуют транслокации моноцитов в интиму. Начинается лейкоцитарная инфильтрация, захват ими модифицированных липидов и трансформация в пенные клетки, что в дальнейшем усугубляет развитие воспалительного процесса в интиме. Все это приводит к утолщению интимы, разрастанию в ней гладкомышечных клеток и фиброзу, в результате чего формируется атеросклеротическая бляшка [77]. Первоначально бляшка не нарушает кровотока в сосуде и клинически не проявляется. Но в дальнейшем может увеличиваться в размерах и сужать просвет сосуда, приводя к его стенозу. Если такой процесс случается в коронарных артериях, он может приводить к ишемии миокарда, проявляющейся приступом стенокардии. Большинство бляшек остаются бессимптомными в течение всей жизни. Но в ряде случаев происходит нарушение целостности их оболочки, что провоцирует формирование на ее поверхности тромба, который может полностью перекрыть просвет коронарной артерии и прекратить доступ крови к сердцу. Это приводит к ишемии миокарда и угрожающим жизни последствиям, таким как острый ИМ и смерть. На сегодняшний день остаются до конца не выясненными все причины, приводящие к надрыву бляшки или ее эрозии. Но понятно, что ее дестабилизация и является причиной развития атеротромбоза [38]. Связь с тромбозом коронарных артерий как причины смерти была обнаружена еще в 19 в. В начале 20 в. стало общепризнанным, что именно тромбоз коронарных артерий приводит к развитию ИМ [23, 108]. На 1 съезде Российских терапевтов в 1909 г. впервые В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско представили классическую клиническую картину коронарного тромбоза, в дальнейшем изложив свои взгляды и опыт в статье [22]. В ней были детально разобраны типичные признаки ИМ, на основании которых появилась возможность прижизненной постановки диагноза не только отдельными выдающимися клиницистами, а и практикующими врачами [15]. На основании патологоанатомических исследований было высказано мнение, что в большинстве случаев тромбоз коронарных сосудов развивается на фоне атеросклеротических изменений [31]. Однако, в 1966 г. Е.А. Чазов отмечал, что неправильно всегда отождествлять ИМ с коронарным тромбозом [34]. Основываясь на мнении А.Л. Мясникова о разнообразии причин ИМ и взгляде на коронарный тромбоз как одной (хотя и наиболее частой) из них, в своей книге Е.И. Чазов приводит данные И.Е. Лукомского и Е.М. Тареева об отсутствии коронарного тромбоза в 41,4% случаев ИМ [34]. Еще чаще по данным А.В. Смоляникова такая ситуация наблюдается у лиц моложе 40 лет, у которых количество ИМ

без тромбоза составляет 62.8% [30]. Уже тогда, более 50 лет назад, было абсолютное понимание того, что есть не связанный с тромбозом ИМ. Кроме того, появились первые сообщения о возможности получения в эксперименте тромба в неизменных сосудах в результате индуцированного адреналином их спазма [10, 16]. Для специалистов, изучающих проблемы атеросклероза и инфаркта миокарда, должен быть удивительным тот факт, что уже тогда, в начале 60-х годов, А.А. Маркосян и другие предположили возможность развития ИМ при неизменных или мало измененных сосудах. Поражает факт понимания соотношения этих разных причин заболевания в тот период. Потребовалось много лет, пока эти данные смогли проанализировать и подтвердить, чтобы только в 2012 г. впервые в рекомендациях по ИМ с подъемом ST появилось описание этой патологии при неизменных сосудах, которой было дано название “MINOCA” или ИМ 2 типа [111]. На современном уровне прижизненной диагностики уточнена распространенность этой формы ИМ, которая бывает в 5–25%. При этом у женщин она встречается чаще и составляет 10–25%, а у мужчин MINOCA отмечена в 6–10% случаев [79]. Внутрибольничная летальность при ИМ 2 типа составляет 14.0% в отличие от 6.1% у больных с ИМ 1 типа. Также существуют различия в причине наступления смерти, которая в случае ИМ 1 типа преимущественно связана с сердечно-сосудистыми событиями (5.6%), а при 2 типе от этого умирают только немного больше половины больных (8.3%), а у остальных она прежде всего связана с инфекцией, тяжелой анемией, системными заболеваниями легких [92]. ИМ 2 типа также несет опасность и повышенной отдаленной летальности. В Датском популяционном исследовании, длившемся 3.2 года показано, что летальность среди больных с ИМ 2 типа составила 62.2% за этот период по сравнению с 31.7% при ИМ 1 типа. Также подтверждается, что преимущественной причиной смерти при ИМ 1 типа были сердечно-сосудистые осложнения, а среди больных с 2 типом от них умерли менее половины. Наиболее частыми важными причинами летальности при ИМ 2 типа были респираторные системные заболевания, травмы и суицид [74]. Есть данные, что у 35% больных ИМ с чистыми коронарными сосудами наблюдается депрессия и тревожные состояния [47]. А последние в свою очередь могут приводить к повышению активации тромбоцитов [9]. Образование тромба в неизменных или малоизмененных сосудах обсуждалось еще в 1960-е годы. Предполагалось, что спазм сосудов происходит на фоне выраженных функциональных нарушений, связанных с нервной регуляцией, и это может провоцировать усиление риска тромботических событий [20]. Несомненно, что это в первую очередь проявля-

ется в возникновении тромбоза в коронарных артериях. На сегодняшний день при рассмотрении механизма острого коронарного синдрома (ОКС) большое внимание уделяется активации системы гемостаза, и особенно ее клеточного звена, возникающей при спазме коронарных артерий и изменении силы напряжения сдвига в пристеночном регионе сосуда. Именно повышение силы напряжения сдвига при увеличении скорости кровотока активирует тромбоциты, что может приводить к образованию тромбов [98]. Тромботические и другие большие кардиоваскулярные осложнения у пациентов после перенесенного ОКС могут служить причиной смертельных исходов, снижение уровня которых является одной из важнейших проблем современной медицины.

Внутригоспитальная летальность от такого грозного заболевания сохранялась на уровне до 50% вплоть до 60-х годов 20 века [33, 42]. Процесс снижения смертности от ОКС тесно связан с пересмотром лечебной тактики ИМ. Вплоть до 60-х годов 20 столетия ИМ рассматривался как коронарная катастрофа, при которой требуется строгое ограничение нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Основой лечения было назначение таким больным режима максимальной гиподинамии. Еще с начала 40-х годов существовал приказ для работников скорой медицинской помощи Москвы, который ограничивал перевозку больных ИМ в связи с тем, что при транспортировке сотрясение может причинить вред больному. Вплоть до 1960 г. в СССР запрещалось перевозить больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком и отеком легких. Это привело к тому, что без квалифицированной помощи многие больные умирали дома в первые часы заболевания, и значительно отодвинуло почти на 20 лет создание отделений интенсивной кардиологии и реанимационных блоков [32].

Пересмотр лечебной тактики ИМ начался еще в конце 50-х годов по инициативе акад. В.Н. Виноградова. Стало очевидным, что больным острым ИМ показана как можно более ранняя госпитализация (а не через 10 дней, согласно действовавшему на тот период приказу). В 1959 г. В.Н. Виноградов и В.Г. Попов подняли вопрос о необходимости ранней госпитализации больных ИМ, в том числе и с кардиогенным шоком, в первые часы заболевания. Это привело к тому, что в этом же году Минздрав СССР издал инструкцию, разрешающую госпитализировать больных с ОКС в любые сроки от начала болезни [7]. Сама идея впервые в мире была реализована в 1959 г. В.Г. Поповым в стенах клиники факультетской терапии I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Больных доставляли в одну из палат терапевтического отделения, которую первоначально называли “коллапсной” [8]. Но



именно это в дальнейшем послужило толчком для развития системы подобных структур в стране.

Тогда же по предложению академика АМН СССР проф. В.Н. Виноградова Министерством здравоохранения РСФСР было дано указание станциям скорой медицинской помощи Москвы госпитализировать таких больных. В 1961 г. на заседании Торакального научного общества Великобритании Десмонд Джулиан озвучил идею интенсивного наблюдения за больными с ИМ. Предназначенное для этого подразделение получило название “кардиореанимационный блок” (Coronary Care Unit – CCU) [69]. Годом позже было основано кардиореанимационное отделение в Сиднейском госпитале, а спустя непродолжительное время в Канзасе, Торонто и Филадельфии. Первое специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии для больных ИМ в СССР было организовано в 1963 г. в Москве на базе Всесоюзного кардиологического научного центра Е.И. Чазовым. Годом позднее в Ленинграде (Санкт-Петербург) в 1964 г. по инициативе И.Е. Ганелиной в Больнице им. В.И. Ленина была создана палата интенсивного наблюдения. Так было положено начало создания специализированных отделений интенсивной кардиологии со специально подготовленным персоналом, внедрением мониторинга, дефибрилляции и сердечно-легочной реанимации [11, 65, 1]. Это позволило снизить летальность больных ОКС на 30% [3].

Следующим шагом в направлении улучшения показателей летальности стало внедрение хирургических методов реваскуляризации миокарда. Пионером в этой области был Владимир Петрович Демихов, который в 1953 году разработал методику маммарно-коронарного анастомоза в эксперименте на собаках. Из 15 прооперированных собак, три прожили более двух лет, а одна (с сохраненной проходимостью анастомоза) более трех [26]. Первую успешную операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) на человеке провел доктор Роберт Ханс Гец в США 2 мая 1960 г. в медицинском колледже им. Альберта Эйнштейна. Несмотря на то, что после нее пациент выжил и прожил в течение года, операция не была признана успешной, руководство клиники сочло проведение подобных вмешательств небезопасным, долго скрывало сам факт ее выполнения, а Гец был обвинен в неэтичных действиях врача [73]. Дальнейший важный шаг был сделан нашим соотечественником Василием Ивановичем Колесовым в Ленинграде. Ознакомившись с экспериментальными работами В.П. Демихова, он 25 февраля 1964 г. впервые в мире в клинических условиях выполнил успешное плановое наложение маммарно-коронарного анастомоза больному с полной атеросклеротической непроходимостью коронарных артерий. В разработанной им операции применялось аутоартериальное коронарное

шунтирование с использованием внутренней грудной артерии “на ножке”. Обходной коронарно-грудной анастомоз создавался обычным способом, без искусственного кровообращения и без применения средства предупреждения фибрилляции сердца. Но путь внедрения в широкую практику этого передового метода реваскуляризации и в этом случае не был безоблачным. В 1966 году на пленуме Всесоюзного кардиологического общества в Москве было принято беспрецедентное решение о бесперспективности хирургического лечения ишемической болезни сердца и рекомендован запрет таких операций [6, 104]. В.И. Колесов опубликовал первое сообщение о проведении такой операции в отечественной медицинской печати в 1965 году, а позже ему удалось напечатать в ведущем американском журнале статью с обобщением опыта проведения 12 операций маммарно-коронарного анастомоза в клинике [16, 72]. Непризнание такого метода лечения продолжалось до тех пор, пока революционным подходом лечения ИБС более пристально не заинтересовалась мировая медицинская наука. В 1967 г. аргентинский хирург Рене Фавалоро, работавший в Кливлендской клинике (США), выполнил первое аутовенозное АКШ. Сегодня признано, что В.И. Колесов и Р. Фавалоро были пионерами клинического использования коронарного шунтирования. И хотя репутацию крупнейшего специалиста в этой области имеет Майкл Дебейки, даже он в начале пути не оценил значимость такой операции. В 1964 г. Эдвард Гарре из клиники Майкла Дебейки провел одну из первых удачных операций коронарного шунтирования, после которой, несмотря на перенесенный интраоперационный инфаркт миокарда, пациент выжил и через 10 лет шунт функционировал [68]. Д. Джонс называет авторами этой первой удачной операции Э. Гарре и М. Дебейки. Но, по другим сведениям, Э. Гарре выполнил операцию в отсутствие М. Дебейки в клинике, за что впоследствии получил от шефа жесткое предупреждение и запрет на продолжение подобных опытов, несмотря на то, что он проводил свое первое вмешательство на базе солидного собственного экспериментального материала [5].

Совершенствование методики операции позволило снизить ее травматичность и уменьшить число послеоперационных осложнений. С конца 1960 и в начале 1970 годов популярность АКШ росла и в последующем такая процедура восстановления коронарного кровотока стала общепризнанной [2]. Об эффективности операций АКШ свидетельствуют данные ведущих американских кардиологов во главе с S. Yusuf, которые в течение 10 лет проследили исходы в двух группах больных ИБС, которых лечили медикаментозно ( $n = 1325$ ) или оперативно с использованием АКШ ( $n = 1324$ ). Анализ результатов показал, что в группе боль-

ных с АКШ 5-ти летняя летальность снижается на 35.5%, 7-ми летняя на 26.5%, а 10-ти летняя на 13.5% по сравнению с медикаментозным подходом [128].

Практически одновременно с разработкой хирургических подходов к реваскуляризации миокарда начались экспериментальные исследования на животных применения фибринолитических веществ и поиск препаратов для тромболитизиса. Еще на первых этапах исследования в конце 1950-х годов Кудряшовым с сотрудниками была выдвинута идея о существовании противосвертывающей системы. На основании этих представлений, они утверждали, что наиболее рациональным методом лечения тромбозов будет имитация противосвертывающей реакции организма, возникающей в ответ на тромбоз или угрозу его развития [17]. Тогда высказывалось мнение, что основную роль в патогенезе коронарного тромбоза играет нарушение способности организма компенсировать повышение коагулирующих свойств крови. Эта идея вызвала бурные дебаты на конференциях. А.А. Маркосян не поддерживал такую идею, видя процесс тромбоза не только в депрессии противосвертывающей системы, а и в участии тромбоцитарного звена гемостаза [21]. Однако в начале 1960 г. было установлено, что в остром периоде у больных ИМ может наблюдаться повышение антитромботической активности крови. Это препятствует физиологическим процессам, которые могут иметь место при образовании тромба и спонтанном восстановлении кровотока [34]. Первое сообщение о внутривенной инфузии стрептокиназы больным ИМ датировано 1958 г. [54]. Авторы отметили, что это приводило к более легкому течению ИМ у пациентов. Однако в мире внедрение такого метода лечения вначале принимали скептически, основываясь на собственных результатах, которые не выявили различий в течении заболевания между больными, которым вводили по 50000 тромболитина 2 раза в сутки и контрольной группой [120, 94]. Несмотря на распространенный в мире скептицизм, в нашей стране с 1960 г. данное направление активно развивалось, что связано с получением в Московском университете Г.В. Андреевского отечественного фибринолитина и разработке его клинического применения в институте терапии АМН Е.И. Чазовым. Была выявлена четкая зависимость эффективности действия препарата от времени образования тромба и показано, что чем раньше применялся препарат, тем большими были возможности лизиса тромба [34].

Именно поэтому Е.И. Чазов, который был пионером использования тромболитических препаратов в клинике, начал внедрение фибринолитина (стрептокиназы) в схему лечения тромбоза при ИМ. Эффективность такого выбранного подхода базировалась на том, что фибринолизин вводили

вместе с гепарином. Но самым главным достижением, признанным во все мире, было создание принципиально нового метода лечения – тромболитической терапии. Дальнейшим важным этапом в развитии тромболитической терапии, стало использование ее при ИМ на догоспитальном этапе кардиологическими бригадами “скорой медицинской помощи”. Это позволило не только снизить суммарную дозу тромболитического препарата, но и существенно сократить число и выраженность возникающих побочных осложнений. Возможно, именно благодаря такой тактике данный метод лечения начал развиваться в нашей стране, в то время как на Западе интерес к тромболитической терапии в это время практически отсутствовал [25]. Е.И. Чазову принадлежит мировой приоритет внутрикоронарного введения тромболитика больному ИМ. Впервые в мире 5 июня 1975 г. в отделении неотложной кардиологии он с сотрудниками провели успешный внутрикоронарный тромболитизис больному острым ИМ с окклюзией правой коронарной артерии [35]. С этого момента тромболитизис получил широкое распространение при ИМ и ОКС, что позволило снизить летальность больных еще на 25% [36, 37]. К концу XX века был накоплен большой опыт применения тромболитической терапии, который показал, что применение препаратов этого ряда в течение первого часа после дебюта ИМ предотвращает некроз сердечной мышцы у 40% больных, а также сокращает размер зоны и выраженность повреждения сердечной мышцы [123].

На современном этапе одним из наиболее эффективных методов помощи больным ИБС с ОКС и ИМ является рентгенэндоваскулярное лечение. Развитие и внедрение и этого, широко применяемого сегодня для лечения больных метода, не обошлось без тормозящих прогресс мнений и противодействий. Начиная с 20-х годов XX столетия, в разных странах проводился поиск подходов и методик для эндоваскулярного вмешательства. Но этот путь затруднялся отсутствием подходящих достаточных технических средств и инструментариев [40]. Значимый вклад в развитие данного направления внес Чарльз Доттер, который при выполнении аортографии у больного со стенозом почечных артерий случайно провел катетер в аорту и обратил внимание на восстановление кровотока. Это натолкнуло Ч. Доттера на идею возможности применения такой процедуры для восстановления просвета сосуда, и он предположил, что данный метод может заменить сложное хирургическое вмешательство. В 1964 г. он использовал такой подход у пожилой больной с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и угрозой ампутации ноги. Расширив зону стеноза артерии с помощью разработанного им силиконового баллончика с полихлорвиниловой оплет-

кой, он получил убедительные доказательства эффективности подобной процедуры, благодаря которой больному не только сохранили ногу, но и вернули возможность ходить без ощущения боли. Метод получил название “транслюминальная ангиопластика”. Но идея оказалась преждевременной, отличалась от общепринятых взглядов, и поэтому не была поддержана современниками. Он потерял кредит доверия хирургического сообщества, представители которого объясняли это трудностями в воспроизведении его методики ангиопластики и развитием осложнений во время, и после вмешательства [55]. Это затормозило развитие в данном направлении почти на 10 лет до момента, когда в 1974 г. Андреас Грюнциг, заинтересовавшийся идеями Ч. Доттера, создал двухпросветный баллонный катетер из поливинилхлорида, который в последующем произвел революцию в медицине и привел к становлению интервенционной радиологии как специальности. В 1976 году А. Грюнциг представил результаты своих опытов с баллонным катетером на животных на Научной сессии Американской Ассоциации сердца. Однако его презентация была встречена с таким же скептицизмом, как ранее оценивались идеи Доттера и принята “в штывки”. Только упорство А. Грюнцига позволило не остановить прогресс. При посещении Сан-Франциско по приглашению своего единомышленника Ричарда Майлера, в сентябре 1977 г. они вместе впервые в мире выполнили успешную коронарную ангиопластику 38-летнему больному. В считанные месяцы был накоплен опыт проведения транслюминальной ангиопластики коронарных артерий еще у трех больных с хорошими результатами, что позволило А. Грюнцигу доложить результат на 50-той конференции АНА, а в 1978 г. увидела свет его статья, отражающая первый клинический опыт [59]. С этого времени работы А. Грюнцига начали вызывать неподдельный интерес. Метод получил название “транслюминальная ангиопластика”, и с поразительной скоростью стал распространяться по клиникам всего мира. В 1980 г. во всем мире было сделано 1000 таких процедур, а через 8 лет их ежегодное количество достигло 250000 [85]. Но выявилось, что в 20–50% случаев в месте раздувания баллона возникали рестенозы. Для предотвращения таких осложнений требовалось применение новых технических подходов. Идея о возможности использования чрескожно вводимых устройств-протезов (стентов) для поддержания просвета пораженного кровеносного сосуда впервые была предложена Чарльзом Доттером в 1964 г. [51]. Но она не получила широкого признания из-за малого (2–3 мм) окончательного диаметра стентов, существовавших на то время. И опять должно было пройти почти 20 лет до того, как в 1983 г. Джеффри Харцлер сообщил о проведении первичной

или прямой коронарной ангиопластики как метода лечения больных ИМ [62]. Первую процедуру коронарной баллонной ангиопластики в СССР в 1982 г. выполнили И.Х. Рабкин и А.М. Абугов во Всесоюзном научном центре хирургии [24]. Однако метод долгие годы был привилегией только крупных центров и в силу низкой оснащенности больниц не находил широкого применения.

Впервые чрескожную имплантацию металлических стентов для поддержания просвета пораженной коронарной артерии у человека практически одновременно осуществили в 1986 г. Жак Пуэль с коллегами в Тулузе (Франция) и Ульрих Зигварт в Лозанне (Швейцария). Они совместно опубликовали сообщение о результатах стентирования 24 коронарных артерий у 19 пациентов [106]. Почти 30 лет понадобилось для того, чтобы разработка и внедрение этого метода, прошедшего все трудности недоверия к нему и скептицизма со стороны хирургического сообщества, получили официальное разрешение на применение первого стента. Только в 1994 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение стента первого поколения для лечения острых и угрожающих окклюзий коронарных артерий, осложняющих транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику [55]. Это положило начало пути развития и долгосрочного успеха коронарного стентирования, дальнейшего усовершенствования оборудования, техники проведения вмешательства, разработку стентов новых поколений. Все это позволило в развитых странах Запада и Японии снизить летальность больных острым ИМ до 5–7% [112]. В 2016 г. такая лечебная тактика в России была выполнена 123858 больным ОКС, что составило 68.5% случаев от общего числа ЧКВ [4].

Следующим шагом в направлении снижения летальности и смертности стала борьба с тромботическими осложнениями, когда в 80-е годы XX столетия для лечения больных ИМ с подъемом сегмента ST наряду с тромболизисом начали внедрять и первый антиагрегантный препарат АСК (аспирин). Это привело к снижению летальности и предотвращению новых эпизодов тромбоза почти на 25% [67, 36, 29]. Этапы внедрения в клиническую практику антитромботической терапии представлены на рисунке 3.

Учитывая критически опасную роль коронарного тромбоза в развитии острого ИМ, антитромботической терапии отводится значимая роль в лечении больных ОКС [66]. Начиная с 1948 г. в практику ведения больных острым ИМ как в России, так и в мире, начали внедряться антикоагулянты – препараты, подавляющие активность тромбина или его образование, к которым в первую очередь относятся гепарины [14, 43].



**Рис. 3.** История начала применения антитромботических препаратов, рекомендованных для лечения больных ОКС. НФ – нефракционированный; НМ – низкомолекулярный; МТ – монотерапия; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ТАТТ – тройная антитромбоцитарная терапия; ТАТ – тройная антиромботическая терапия

Несмотря на то, что еще в 1948 г. американский врач Р. Gibson впервые высказал предположение о снижении риска коронарного тромбоза на фоне приема АСК, что в дальнейшем подтвердил в 1953 г. L. Craven, только в 1990 г. он был рекомендован Американской коллегией кардиологов (АСС) и Американской ассоциацией по проблемам сердца (АНА) для применения у больных с ИМ с целью профилактики повторных событий и смерти [58, 45, 60]. Начиная с 90-х годов прошлого столетия стали появляться другие антитромбоцитарные препараты, отличающиеся по механизму действия, которые занимали свое место в рекомендациях по лечению ИМ. Вошедшие в рекомендации АСС/АНА в 1996 г. в качестве замены АСК тиклопидин и дипиридамол в дальнейшем были исключены из последующих рекомендаций в связи с тяжелыми побочными явлениями, которые могли наступить на фоне их применения [97]. На фоне лечения тиклопидином отмечается проходящее развитие нейтропении, а дипиридамол у больных ИБС может вызывать синдром коронарного “обкрадывания” [71, 78]. Пришедшие им на смену ингибиторы  $P_2Y_{12}$  рецепторов клопидогрел, прасугрел и тикагрелор стали успешными компонентами ДАТТ в комбинации с низкими дозами АСК.

Ведущее место при формировании артериального тромба, приводящего к окклюзии просвета коронарного сосуда и развитию в результате этого острого ИМ, отводится тромбоцитам [109, 56]. Поэтому применение антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС можно рассматривать как

наиболее важное звено в антиромботической терапии [89].

Препараты данного ряда направлены на подавление ключевых таргетных точек активации тромбоцитов, таких как выработка тромбоксана  $A_2$  (АСК),  $P_2Y_{12}$  рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, конгрелор), ПАР-1 (ворапаксар), ингибиторы рецепторов ГП IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Но несмотря на их широкое внедрение в практику лечения больных ОКС, они не могут полностью предотвратить активацию тромбоцитов, которая может зависеть от большого числа причин. Это делает необходимым контроль за эффективностью этих, уже общепризнанных препаратов и схем лечения. Внедрение в практику персонифицированной медицины и новых антиромбоцитарных препаратов может помочь в дальнейшем снижении риска развития такого грозного заболевания, как острый коронарный синдром.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков О.В., Вечорко В.И., Шапсигова О.А. Должно ли лечение острого инфаркта миокарда во всех случаях начинаться в условиях реанимационных отделений? // Неотложная Кардиол. 2017. № 2. С. 27–42. ISSN: 2413-8991.
2. Акчурин Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Королев С.В., Лепилин М.Г. с соавт. Современная хирургия коронарных артерий // Кардиол. Вест. 2010. № 1. С. 45. ISSN: 2077-6764eISSN: 2712-889X.
3. Алякян Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его разви-

- тия в Российской Федерации // *Компл. Пробл. Серд.-Сосуд. Заболев.* 2013. № 1. С. 5. УДК: 616.127-005.8.
4. *Алекян Б.Г., Ганюков В.И., Маношкина Е.М., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Кислухин Т.В.* Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации // *Эндоваск. Хир.* 2019. Т. 6 № 2. С. 89. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97>
  5. *Алишбая М.Д.* К юбилею операции коронарного шунтирования: еще раз об этой истории, об эмоциональном выгорании и трезнотизме // *Креатив. Кардиол.* 2017. Т. 11. № 3. С. 202. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-3-202-211>
  6. *Бокерия Л.А., Глянец С.П.* Профессор Василий Иванович Колесов: парад приоритетов (к 50-летию первой в мире операции маммарно-коронарного анастомоза и 110-летию со дня рождения ее автора В.И. Колесова) // *Анналы Хирург.* 2014. № 3. С. 53. УДК 616.132-089 (091) (470+571).
  7. *Бородулин В.И., Тополянский А.В.* Этапы становления кардиологии в СССР как самостоятельной области клинической медицины (научно-учебной дисциплины и врачебной специальности) // *Клин. Мед.* 2012. № 12. С. 74. УДК 616.12-07-08.
  8. *Бородулин И., Тополянский А.В., Пашков К.А.* Научная школа клинической кардиологии профессора Дмитрия Дмитриевича Плетнёва: новые неизвестные данные. Часть 1 // *Креативная Кардиол.* 2012. № 2. С. 90. УДК 616.1(091)
  9. *Бурячковская Л.И., Полякова Е.О., Зорин А.В., Учитель И.А., Чазов Е.И. с соавт.* Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ИБС с депрессивными расстройствами // *Тер. Архив.* 006, № 9. С. 82. УДК: 616.1Z7-00S.4-06 616.89-008.454]-07.
  10. *Вайль С.С.* Функциональная морфология. 1960. Ленинград. Медгиз. 239 С.
  11. *Виноградов А.В., Вихерт А.М., Дорофеева З.З., Чазов Е.И.* Инфаркт миокарда. 1971 Москва. Медицина, 312 С.
  12. *Житенева Л.Д., Рудницкая О.А., Калужная Т.И.* Эколого-гематологические характеристики некоторых видов рыб. Справочник. Ростов-на-Дону. АзНИИРХ, 1997. 149 с. ISBN 5-86524-023-4.
  13. *Житенева Л.Д., Макаров Э.В., Рудницкая О.А.* Тромбоциты рыб и других групп позвоночных. 2003. Р-Дон. Изд-во СКНЦ ВШ, 71 с. ISBN: 5-93365-018-1.
  14. *Замятин М.Н., Линчак Р.М., Карташева Е.Д.* Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ // *Трудный пациент.* 2009. Т. 7. № 3. С. 5.
  15. *Кардиология в СССР.* Под ред. Акад. Е.И. Чазова. 1982. 287 С.
  16. *Колесов В.И.* Коронарно-грудной анастомоз как метод лечения коронарной болезни сердца // *Клин. Мед.* 1966. Т. 7. С. 7
  17. *Кудряшов Б.А.* Проблемы свертывания крови и тромбообразования. 1960. Москва. Высшая школа. 244 с.
  18. *Литвинов Р.И., Пешкова А.Д.* Контракция (ре-тракция) сгустков крови и тромбов: патогенети-ческое и клиническое значение // *Альман. Клин. Мед.* 2018. Т. 46. № 7. С. 662. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671>
  19. *Маркосян А.А.* Нервная регуляция свертывания крови. 1960. Москва. Изд. Академии педагогических наук, 376 С.
  20. *Маркосян А.А., Ломазова Х.Д., Метальникова Л.М.* Нейрогуморальная ирегуляция биосинтеза факторов свертывания и антисвертывания крови в печени // *Патол. Физиол. Эксперим. Тер.* 1963. № 6. С. 53–57.
  21. *Маркосян А.А.* Физиология свертывания крови. 1966. Москва. Медицина, 463 С.
  22. *Образцов В.П., Стражеско Н.Д.* К симптомологии и диагностике тромбозов венечных артерий сердца. В книге: Труды 1 съезда Российских терапевтов. 1910. Москва. Товарищество Типографий Мамонтова, С. 26–43.
  23. *Образцов В.П.* Избранные труды. Т. 2. Киев, АН УССР. 1950. 308 С.
  24. *Рабкин И.Х., Матевосов А.Л., Готман Л.Н.* Рентгеноэндоваскулярная хирургия: Руководство для врачей. 1987. Москва. Медицина, 416 С.
  25. *Руда М., Николаева Л.Ф.* Ишемическая болезнь сердца. 1982. С. 162–166. В сб. Кардиология в СССР. Под ред. Е.И. Чазова. АМН СССР. М., Медицина. 288 С.
  26. *Семченко А.* Краткая история коронарной хирургии. Москва. ЛитагентЛидеро, 2016. С. 8. 150 с. ISBN. 9785447468309.
  27. *Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Климко Н.Н.* Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций // *Журн. Инфектологии.* 2017. Т. 9. № 4. С. 5. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13>
  28. *Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П.* Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // *Мед. Иммунол.* 2019. Т. 21. № 1. С. 9. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>
  29. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Клиническое применение антитромботических препаратов. 1997. Москва. Эвтаназия, 176 С. ISBN 5-225-01163-5.
  30. *Смолянников А.В.* Труды XIV Всесоюзного съезда терапевтов. 1958. Москва. Медгиз. С. 305–310.
  31. *Струков А.И.* (под ред.) Вопросы морфологии и патогенеза инфаркта. 1959. Москва. Медгиз, 259 с.
  32. *Сыркин А.Л., Сазонова Ю.С.* Страницы прошлого: госпитализация и режим больных с инфарктом миокарда (к 50-летию блоков кардиореанимации и интенсивной терапии) // *Клин. Мед.* 2012. Т. 90. № 9. С. 79. УДК 616.127-005.8-082:614.2]-93.
  33. *Фридрих Ч.К.* Инфаркт миокарда. Москва. Медицина, 1972. 319 С.
  34. *Чазов Е.И.* Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. 1966. Москва. Медицина, 263 с.
  35. *Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В., Саргин К.Е., Садовская Г.В.* Внутрикортонарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. 1976. Тер. Архив. Т. 48. № 4. С. 8.

36. Чазов Е.И., Руда М.Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет // Кардиол. 1989. № 11. С. 11.
37. Чазов Е.И. Пути повышения эффективности лечения больных ИБС // Тер. Архив. 1997. Т. 69. № 9-С. С. 5.
38. Alfaddagh A., Martin S.S., Leucker T.M., Michos E.D., Blaha M.J. et al. Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics // Am. J. Prev. Cardiol. 2020. № 4. P. 100130. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100130>
39. Aschoff L. Introduction. In: Cowdry EV, ed. Arteriosclerosis: A Survey of the Problem. New York. Macmillan, 1933. 18 p.
40. Bertrand M. More than 25 years of percutaneous cardiovascular interventions: a historical perspective. In: Handbook of complications during percutaneous cardiovascular interventions. Ed. by Eeckhout E. 2007. London. Informa Healthcare. P. 3–17.
41. Bian X., Yin S., Yang S., Jiang X., Wang J. et al. Roles of platelets in tumor invasion and metastasis: A review // Heliyon. 2022. P. e12072. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12072>
42. Braunwald E., Antman E.M. Evidence-based coronary care // Annals Intern. Med. 1997. V. 126. № 7. P. 551. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00009>
43. Braunwald E. Historical milestones in reperfusion therapy for myocardial infarction. Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction. CRC Press. 2016. 17. ISBN 9780429136351.
44. Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K., Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis // Blood Rev. 2011. V. 25. P. 155. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>
45. Craven L.L. Experience with aspirin in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis // Mississippi Valley Med. J. 1953. V. 75. P. 38.
46. Crowther M.A. Pathogenesis of atherosclerosis //ASH Education Program Book. 2005. V. 2005. № 1. P. 436–441. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.436>
47. Daniel M., Agewall S., Berglund F., Caidahl K., Collste O. et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries // Am. J. Med. 2018. V. 131 № 9. P. 1118. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.040>
48. Davi, G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis // New Engl. J. Med. 2007. V. 357. P. 2482. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071014>
49. Davizon-Castillo P., Rowley J., Rondina M. Megakaryocyte and platelet transcriptomics for discoveries in human health and disease // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 2020. V. 40. № 6. P. 1432. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313280>
50. De Meyer G.R., De Cleen D.M., Cooper S., Knaapen M.W., Jans D.M. et al. Platelet phagocytosis and processing of beta-amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis // Circ. Res. 2002. V. 90. № 11. P. 1197. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000020017.84398.61>
51. Dotter C.T. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: long-term patency in canine popliteal artery // Investigat. Radiol. 1969. V. 4. № 5. P. 329.
52. Edelstein L.C., McKenzie S.E., Shaw C., Holinstat M.A., Kunapuli S.P., Bray P.F. MicroRNAs in platelet production and activation // J. Thromb. Haemost. 2013. V. 11 (suppl 1). P. 340. <https://doi.org/10.1111/jth.12214>
53. Eicher J.D., Wakabayashi Y., Vitseva O., Esa N., Yang Y. et al. Characterization of the platelet transcriptome by RNA sequencing in patients with acute myocardial infarction // Platelets. 2016. V. 27. № 3. P. 230. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1083543>
54. Fletcher A.P. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy // Trans. Assoc. Am. Physicians. 1958. V. 71. P. 287.
55. Gaspard Ph., Whittin H. The history of coronary angioplasty. FSC 2017. Europa Digital Publishing, 207 p.
56. Gawaz M., Borst O. The role of platelets in atherothrombosis. In: Platelets. Ed: A. Michelson; Academic Press, 2019: P. 459–467. ISBN 978-0-12-8113456-6.
57. Gianazza E., Brioschi M., Baetta R., Mallia A. et al. Platelets in healthy and disease states: from biomarkers discovery to drug targets identification by proteomics // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 12. P. 4541. <https://doi.org/10.3390/ijms21124541>
58. Gibson P. Salicylic acid for coronary thrombosis? // Lancet. 1948. V. 251. № 6512. P. 965
59. Gruentzig A.R. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis // Lancet. 1978. V. 1. P. 263. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)93000-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)93000-3)
60. Gunnar R.M., Bourdillon P.D., Dixon D.W., Fuster V., Karp R. et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction) // J. Amer. Coll. Cardiol. 1990. V. 16. № 2. P. 249. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90575-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90575-A)
61. Haemmerle M., Stone R.L., Menter D.G., Afshar-Kharghan V., Sood A.K. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities // Cancer Cell. 2018. V. 33. P. 965. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.002>
62. Hartzler G.O., Rumerford B.D., McConahay D.R., Johnson Jr W.L., McCallister B.D. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction // Amer. Heart J. 1983. V. 106. № 5. P. 965. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90639-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90639-7)
63. Hartwig H., Drechsler M., Lievens D., Kramp B., von Hundelshausen P., et al. Platelet-derived PF4 reduces neutrophil apoptosis following arterial occlusion // Thromb. Haemost. 2014. V. 111. № 3. P. 562. <https://doi.org/10.1160/TH13-08-0699>
64. Heijnen H., Van Der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules... or not? // J.

- Thromb. Haemost. 2015. V. 13. № 12. P. 2141.  
<https://doi.org/10.1111/jth.13147>
65. *Hofvendahl S.* Influence of treatment in a coronary care unit on prognosis in acute myocardial infarction. A controlled study in 271 cases // *Acta Med. Scandinav. Supplement.* 1971. V. 519. P. 9. PMID: .5286521
66. *Huber K., Bates E.R., Valgimigli M., Wallentin L., Kristensen S. et al.* Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold? // *Amer. Heart J.* 2014. V. 168. № 5. P. 611.  
<https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.014>
67. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet.* 1988. V. 2. № 8607. P. 349. PMID: .2899772
68. *Jones D.S.* CABG at 50 (or 107?)—the complex course of therapeutic innovation // *New Engl. J. Med.* 2017. V. 376. № 19. P. 1809.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMp1702718>
69. *Julian D.G.* The history of coronary care units // *Brit. Heart J.* 1987. V. 57. №. 6. P. 497.  
<https://doi.org/10.1136/hrt.57.6.497>
70. *Kaiser R., Escaig R., Erber J., Nicolai L.* Neutrophil-Platelet Interactions as Novel Treatment Targets in Cardiovascular Disease // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 8. P. 2272.  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.824112>
71. *Keltz T.N., Innerfield M., Gitler B., Cooper J.A.* Dipyridamole-Induced myocardial ischemia // *Jama.* 1987. V. 257. № 11. P. 1515.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390110091034>
72. *Kolessov V.I.* Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1967. V. 54. P. 535.
73. *Konstantinov I.E., Goetz R.* The surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation // *Annals Thorac. Surg.* 2000.V. 69. № 6. P. 1966.  
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)01264-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)01264-9)
74. *Lambrecht S., Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., Gerke O. et al.* Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2, and myocardial injury // *Amer. J. M.* 2018. V. 131. № 5. P. 548–554.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.043>
75. *Langer H.F., Daub K., Braun G., Schönberger T. et al.* Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function in vitro // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. V. 27. № 6. P. 1463.  
<https://doi.org/10.1160/TH13-08-0699>
76. *Li J.L., Zarbock A., Hidalgo A.* Platelets as autonomous drones for hemostatic and immune surveillance // *J. Experiment. Med.* 2017. V. 214. № 8. P. 2193.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20170879>
77. *Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.* Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis // *Nature.* 2011. V. 473. № 7347. P. 317.  
<https://doi.org/10.1038/nature10146>
78. *Love B.B., Biller J., Gent M.* Adverse haematological effects of ticlopidine // *Drug Safety.* 1998. V. 19. № 2. P. 89.  
<https://doi.org/10.2165/00002018-199819020-00002>
79. *Magnani G., Bricoli S., Ardissino M., Maglietta G., Nelson A., Tagliazucchi G.M. et al.* Long-term outcomes of early-onset myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA) // *Internat. J. Cardiol.* 2022. V. 354. P. 7.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.02.015>
80. *Mandel J., Casari M., Stepanyan M., Martyanov A., Deppermann C.* Beyond hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 3868.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23073868>
81. *Manfredi A., Rovere-Querini P., D'Angelo A., Maugeri N.* Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps // *Pharmacol. Res.* 2017. V. 23. P. 146.  
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.008>
82. *Menter D., Afshar-Kharghan V., Shen J., Martich S., Maitra A. et al.* Of vascular defense, hemostasis, cancer, and platelet biology an evolutionary perspective // *Cancer Metast. Rev.* 2022. V. 41. P. 147.  
<https://doi.org/10.1007/s10555-022-10019-5>
83. *Michelson A.D., Cattaneo M., Frelinger A., Newman P.* (Eds.). Platelets. Fourth edition. 2019. London. Academic press, 1207 p. ISBN 978-0-12-8113456-6.
84. *Mohan K.V., Rao S.S., Atreya C.D.* Antiviral activity of selected antimicrobial peptides against vaccinia virus // *Antiviral. Res.* 2010. V. 86. № 3. P. 306.  
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.03.012>
85. *Mueller R., Sanborn T.* History of Interventional Cardiology // *Amer. Heart J.* 1995. V. 129. P. 146.  
[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(95\)90055-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90055-1)
86. *Novotny J., Chandraratne S., Weinberger T., Philippi V., Stark K. et al.* Histological comparison of arterial thrombi in mice and men and the influence of Cl-amidine on thrombus formation // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 1. P. e0190728.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190728>
87. *Ostermeier B., Soriano-Sarabia N., Maggirwar S.B.* Platelet-released factors: their role in viral disease and applications for extracellular vesicle (EV) therapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 2321.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23042321>
88. *Parguñña A., Grigorian-Shamagian L., Agra R., López-Otero D., Rosa I. et al.* Variations in platelet proteins associated with st-elevation myocardial infarction novel clues on pathways underlying platelet activation in acute coronary syndromes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. V. 31. № 12. P. 2957.  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.235713>
89. *Passacquale G., Sharma P., Perera D., Ferro A.* Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2022. V. 88. № 6. P. 2686.  
<https://doi.org/10.1111/bcp.15221>
90. *Plé H., Maltais M., Corduan A., Rousseau G., Madore F., Provost P.* Alteration of the platelet transcriptome in chronic kidney disease // *Thromb. Haemost.* 2012.



- V. 108 № 4. P. 605.  
<https://doi.org/10.1160/TH12-03-0153>
91. *Plantureux L., Mège D., Crescence L., Carminita E., Rober S. et al.* The interaction of platelets with colorectal cancer cells inhibits tumor growth but promotes metastasis // *Cancer Research*. 2020. V. 80. № 2. P. 291.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1181>
  92. *Putot A., Derrida S.B., Zeller M., Avondo A., Ray P. et al.* Short-term prognosis of myocardial injury, type 1, and type 2 myocardial infarction in the emergency unit. *Am. J. Med.* 2018. V. 131. № 10. P.1209.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.032>
  93. *Rendu F., Brohard-Bohn B.* The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions // *Platelets*. 2001. V. 12. № 5. P. 261.  
<https://doi.org/10.1080/09537100120068170>
  94. *Richter I.H., Clifton E.E., Epstein S., Musacchio F., Nassar A. et al.* Thrombolysin therapy in myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* 1962. V. 9. № 1. P. 82.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90100-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90100-5)
  95. *Rossaint J., Kühne K., Skupski J., van Aken H., Looney M.R. et al.* Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response // *Nat. Commun.* 2016. № 7. P. 13464.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms13464>
  96. *Ruggeri Z.M., Mendolicchio G.L.* Adhesion mechanisms in platelet function // *Circ. Res.* 2007. V. 100. P. 1673.  
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000267878.97021.ab>
  97. *Ryan T.J., Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M., Braniff B.A. et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996. V. 28. № 5. P. 1328.  
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00392-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00392-0)
  98. *Sakariassen K.S., Orning L., Turitto V.T.* The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation // *Future Science OA*. 2015. V. 1. №. 4. P. FSO30.  
<https://doi.org/10.4155/fso.15.28>
  99. *Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D.* Interplay between platelets and coagulation // *Blood reviews*. 2021. V. 46. P. 100733.  
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
  100. *Santoso S., Sachs U.J., Kroll H., Linder M., Ruf A. et al.* The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 // *J. Exp. Med.* 2002. V. 196. P. 679.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20020267>
  101. *Schrottmaier W.C., Salzmann M., Badrnya S., Mussbacher M., Kral-Pointner J.B. et al.* Platelets mediate serological memory to neutralize viruses *in vitro* and *in vivo* // *Blood Adv.* 2020. V. 4. № 16. P. 3971.  
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001786>
  102. *Schwartz H., Tolley N.D., Foulks J.M., Denis M.M., Risenmay B.W. et al.* Signal-dependent splicing of tissue factor pre-mRNA modulates the thrombogenicity of human platelets. *J. Exp. Med.* 2006. V. 203. № 11. P. 2433.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20061302>
  103. *Schubert S., Weyrich A.S., Rowley J.W.* A tour through the transcriptional landscape of platelets // *Blood*. 2014. V. 124. P. 493.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-512756>
  104. *Sedov V.M., Nemkov A.S.* Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2014. V. 45. № 2. P. 220.  
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt605>
  105. *Shattil S.J., Kim C., Ginsberg M.H.* The final steps of integrin activation: the end game // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010. № 11. P. 288.  
<https://doi.org/10.1038/nrm2871>
  106. *Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberg L.* Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty // *New Engl. J. Med.* 1987. V. 316. № 12. P. 701.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198703193161201>
  107. *Smyth S.S., McEver R.P., Weyrich A.S., Morrell C.N., Hoffman M.R. et al.* Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* 2009. № 7. P. 1759.  
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x>
  108. *Teixeira R., Goncalves L., Gersh B.* Acute myocardial infarction – historical notes // *Internat. J. Cardiol.* 2013. V. 167. № 5. P. 1825.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.066>
  109. *Thomas M.R., Storey R.F.* Platelets in acute coronary syndromes. *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders.* – Springer, Cham, 2017. P. 1015–1028.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-47462-5\\_67](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47462-5_67)
  110. *Thomas S.G.* The structure of resting and activated platelets. *A.D. Michelson (Ed.) // Platelets*. 2019. P. 47. ISBN 978-0-12-8113456-6.
  111. *Thygesen K, Alpert J., Jaffe A., Simoons M., Chaitman B. et al.* Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2012. V. 126. P. 2020.  
<https://doi.org/10.1016/j.ghart.2012.08.001>
  112. *Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadakis N. et al.* European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017 // *Eur. Heart J.* 2017. V. 39. № 7. P. 508.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>
  113. *Tomasik A.B.* Thrombocyty ryb kostnoszkieletowich // *Prz Zool.* 1972. V. 16. № 2. P. 173.
  114. *Yang J., Furie B.C., Furie B.* The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 81. № 01. P. 1.  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1614407>
  115. *Ulrichs H., Udvardy M.S., Lenting P.J., Pareyn I., Vandeputte N. et al.* Shielding of the A1 domain by the D' D3 domains of von Willebrand factor modulates its interaction with platelet glycoprotein Ib-IX-V // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 4699.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M513314200>
  116. *van der Meijden P., Heemskerk J.* Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives // *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. V. 16. P. 166.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>

117. *Van Nostrand W., Schmaier A., Farrow J., Cunningham D.* Protease nexin-II (amyloid beta-protein precursor): a platelet alpha-granule protein // *Science*. 1990. V. 248. № 4956. P. 745.  
<https://doi.org/10.1126/science.2110384>
118. *Velez P., García A.* Platelet proteomics in cardiovascular diseases // *Transl. Proteomics*. 2015. № 7. P. 15.  
<https://doi.org/10.1016/j.trprot.2014.09.002>
119. *Vélez P., Ocaranza-Sánchez R., López-Otero D., Grigorian-Shamagian L., et al.* 2D-DIGE-based proteomic analysis of intracoronary versus peripheral arterial blood platelets from acute myocardial infarction patients: Upregulation of platelet activation biomarkers at the culprit site // *PROTEOMICS—Clinical Applications*. 2016. V. 10. № 8. P. 851.  
<https://doi.org/10.1002/prca.201500120>
120. *Villavicencio J.L., Warren R.* Experience with the use of human fibrinolysin // *Angiol.* 1959. V. 10. № 4. P. 263.  
<https://doi.org/10.1177/000331975901000>
121. *Volpi E., Giusti L., Ciregia F., Da Valle Y., Giannaccini G. et al.* Platelet proteome and clopidogrel response in patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention // *Clin. Biochem.* 2012. V. 45. P. 758.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.028>
122. *Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R.* Protein synthesis by human platelets // *J. Biol. Chem.* 1967. V. 242. № 9. P. 2094. PMID: .6022853
123. *Weaver W.D.* Time to thrombolytic treatment: factors affecting delay and their influence on outcome // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1995. V. 25. № 7 Suppl. P. S3.  
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00108-G](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00108-G)
124. *Weyrich A.S., Zimmerman G.A.* Platelets in lung biology // *Annu. Rev. Physiol.* 2013. V. 75. P. 569.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183752>
125. *Wicik Z., Czajka P., Eyileten C., Fitas A., Wolska M., Jakubik D. et al.* The role of miRNAs in regulation of platelet activity and related diseases—a bioinformatic analysis // *Platelets*. 2022. V. 33. № 7. P. 1052.  
<https://doi.org/10.1080/09537104.2022.2042233>
126. *Wood J.P., Fager A.M., Silveira J.R., Tracy P.B.* Platelet-derived factor Va expressed on the surface of the activated platelet is GPI-anchored // *Blood*. 2008. V. 112. P. 219.  
<https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.585.585>
127. *Wu T., Chen L., Zhou L., Xu J., Guo K.* Platelets transport  $\beta$ -amyloid from the peripheral blood into the brain by destroying the blood-brain barrier to accelerate the process of Alzheimer's disease in mouse models // *Aging (Albany NY)*. 2021. V. 13. № 5. P. 7644.  
<https://doi.org/10.18632/aging.202662>
128. *Yusuf S., Zucker D., Passamani E., Peduzzi P., Takaroet T. et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet*. 1994. V. 344. № 8922. P. 563.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91963-1)

## Physiological Functions of the Platelets and the Importance of the Correction of Their Disorders in Acute Coronary Syndrome

L. I. Bouryachkovskaya<sup>1, \*</sup>, N. V. Lomakin<sup>2, 3, \*\*</sup>, E. G. Popov<sup>1, \*\*\*</sup>, and A. M. Melkumyants<sup>1, 4, \*\*\*\*</sup>

<sup>1</sup>*Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, 121552 Russia*

<sup>2</sup>*Central Clinical Hospital of Presidential Administration, Moscow, 119285 Russia*

<sup>3</sup>*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health, Moscow, 125993 Russia*

<sup>4</sup>*Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Moscow, 141701 Russia*

\*e-mail: livbur@mail.ru

\*\*e-mail: lomakinnikita@gmail.com

\*\*\*e-mail: info@biola.ru

\*\*\*\*e-mail: artmelk@gmail.com

**Abstract**—Platelets play a key role in the development of thrombosis and inflammation. These cells are the key participants in pathological thrombosis due to their ability to attach to damaged areas of blood vessels and further accumulation at the sites of damage. Although platelet activation and adhesion should be considered as a physiological response to a sudden rupture of an atherosclerotic plaque, which frequently contributes to its repair, the uncontrolled progression of such a process in the coronary arteries may result in the formation of a thrombus occluding the lumen of the vessel, that cause the development of myocardial infarction. This review is mainly devoted to the consideration of the correction of platelet function using antiplatelet drugs, which have led to significant positive changes in the fight against acute coronary syndrome and myocardial infarction.

**Keywords:** platelet function, platelet activation, proteomics, thrombosis, acute coronary syndrome, antiplatelet therapy