

УДК 616.12-008.46-036.12:612.111.7:57.085.2
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-122-128>

Агрегация тромбоцитов в условиях «вихревого» потока *in vitro* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Трубачева О.А., Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Сваровская А.В., Гарганеева А.А.

Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
 Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель – сравнительное изучение влияния повышенной концентрации индукторов агрегации при пятикратном добавлении в стандартных условиях и в условиях «вихревого» потока *in vitro* на агрегацию тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов. Активность агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме (БТП) оценивали по кривым светопропускания (%) и среднего размера агрегатов (в относительных единицах, отн. ед.). Определение проводили с индуктором агрегации при однократном добавлении на 10-й с исследования (стандартная методика) и при пятикратном добавлении индуктора на 10-й с, 1, 2, 3 и 4-й мин исследования, при постоянном перемешивании со скоростью 800 об/мин. Эти же параметры оценивали в условиях «вихревого» потока плазмы, что достигалось изменением скорости перемешивания БТП с 800 до 0 об/мин и вновь до 800 об/мин с помощью кнопки выключения и включения центрифугирования на анализаторе.

Результаты. В ходе проведенного исследования у пациентов увеличился размер агрегатов только в условиях «вихревого» потока. При добавлении индуктора агрегации коллагена как в концентрации 2 ммоль/л, так и 10 ммоль/л показатели агрегации тромбоцитов увеличились в условиях «вихревого» потока. В ходе исследования эпинефрин-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов выявили возрастание параметров агрегации, как при пятикратном добавлении индуктора, так и в условиях «вихревого» потока по сравнению со стандартной методикой.

Заключение. Предложенные нами методические подходы по созданию условий «вихревого» потока *in vitro* и по пятикратному добавления индуктора эпинефрина показали увеличение размеров агрегатов и степени агрегации тромбоцитов. Коллаген-индуцированная агрегация в условиях «вихревого» потока позволила выявить 7 (25%) пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, а эпинефрин-индуцированная – 15 (54%) пациентов.

Ключевые слова: агрегация, тромбоцит, коллаген, эпинефрин, хроническая сердечная недостаточность, остаточная реактивность

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках поисковой темы НИИ кардиологии АААА-А20-120041090007-8.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 139 от 18.11.2015).

Для цитирования: Трубачева О.А., Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Агрегация тромбоцитов в условиях «вихревого» потока *in vitro* у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):122–128. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-122-128>.

Platelet aggregation under the conditions of vortex flow *in vitro* in patients with chronic heart failure

Trubacheva O.A., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Swarovskaya A.V., Garganeeva A.A.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To compare the effect of increased concentrations of aggregation inducers (five-fold addition) under standard conditions and under the conditions of vortex flow *in vitro* on platelet aggregation in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study included 28 patients. The activity of platelet aggregation in platelet-rich plasma (PRP) was evaluated according to light transmission curves (%) and the average size of aggregates (relative units (rel. units)). The aggregation inducer was added once at 10 seconds of the study (standard procedure) and five times at 10 seconds, 1, 2, 3, and 4 minutes of the study with a constant stirring rate of 800 rpm. The same parameters were evaluated under the conditions of vortex flow, which was created by changing the stirring rate of the PRP from 800 rpm to 0 rpm and again to 800 rpm by pressing the centrifugation button on the analyzer.

Results. In the course of the study, the size of the aggregates increased in patients with CHF only under the conditions of vortex flow. When a collagen aggregation inducer was added both at the concentration of 2 mmol / l and 10 mmol / l, platelet aggregation parameters increased under the conditions of vortex flow. During the study of epinephrine-induced platelet aggregation in patients with CHF, an increase in the aggregation parameters was revealed, both at five-fold addition of the inducer and under the conditions of vortex flow compared with the standard method.

Conclusion. The proposed methodological approaches to creating the conditions for vortex flow *in vitro* and to five-fold addition of epinephrine showed an increase in the size of the aggregates and the degree of platelet aggregation. Collagen-induced aggregation under the conditions of vortex flow revealed 7 (25%) patients with high residual platelet reactivity (HRPR), and epinephrine-induced aggregation detected 15 (54%) patients with HRPR.

Keywords: aggregation, platelets, collagen, epinephrine, chronic heart failure, residual reactivity

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The research was carried out within the exploratory study of the Cardiology Research Institute AAAA-A20-120041090007-8.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС (Protocol No. 139 от 18.11.2015).

For citation: Trubacheva O.A., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Swarovskaya A.V., Garganeeva A. A. Platelet aggregation under the conditions of vortex flow *in vitro* in patients with chronic heart failure. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):122–128. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-122-128>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной заболеваемости во всем мире, при этом хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – прогрессирующее инвалидизирующее состояние – с высоким уровнем смертности. Несмотря на достижения в лечении, пациенты с ХСН имеют повышенный риск тромбообразования. Причинами развития тромбозов у пациентов с ХСН являются: нарушение гемодинамики, изменение реологических свойств крови, нарушение свертываемости крови и возрастание

тромбоцитарной активности. Тромбоциты играют центральную роль в развитии тромбов в кровеносных сосудах [1, 2]. При повреждении сосудов может происходить патологическая активация тромбоцитов, приводящая к неконтролируемому росту тромба, что вызывает последующие ишемические события. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов ассоциируется с развитием ишемических событий, что доказано в многочисленных исследованиях и данных метаанализов [2–6].

Механизмы агрегации тромбоцитов исследуются в стандартных методиках без учета турбулентности

или «вихревого» потока. Однако при сердечно-сосудистой патологии реология крови изменяется, и «вихревой» поток оказывает сильные протромботические эффекты. Адгезия нескольких тромбоцитов создает эффект «снежного кома», индуцируя выраженную агрегацию тромбоцитов с высокой остаточной реактивностью, результатом которой является быстрая окклюзия сосуда. Известно, что золотым стандартом и наиболее доступным методом в оценке агрегации тромбоцитов является световая трансмиссионная агрегометрия, которая проводит анализ агрегации по кривым светопропускания и размеров агрегатов [6]. Однако чувствительности используемых в настоящее время в рутинной практике методик оценки остаточной агрегации тромбоцитов оказывается недостаточно [7]. Поэтому существует необходимость в поиске новых перспективных методов диагностики повышенного проагрегантного потенциала тромбоцитов для профилактики тромбозов. Таким образом, изучение агрегации тромбоцитов у пациентов с ССЗ в условиях создания «вихревого» потока в богатой тромбоцитами плазме является весьма актуальным. Знания в данной области исследований актуальны как для клинической и фундаментальной медицины, так и для разработки новых методов диагностики.

Цель – сравнительное изучение влияния повышенной концентрации индукторов агрегации при пятикратном добавлении в стандартных условиях и в условиях «вихревого» потока *in vitro* на агрегацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование. Набор пациентов проводился на базе Научно-исследовательского института кардиологии при плановой госпитализации в отделении патологии миокарда (под руководством профессора А.А. Гарганеевой) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В исследование включены 28 пациентов в возрасте 41–83 лет (18 мужчин и 10 женщин). Критерии включения в исследование: стабильная форма ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с ХСН I–III функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и непрерывный прием антиагрегантной терапии в течение 6 мес. Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную базисную терапию в соответствии с современными рекомендациями для лечения ИБС в сочетании с ХСН. Всем пациентам в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ИБС в сочетании с ХСН выпол-

няли лабораторные и инструментальные методы исследования. Критерии исключения из исследования: неприверженность к терапии; острые сосудистые осложнения давностью менее 6 мес; тяжелая сопутствующая патология; клинические и лабораторные признаки острого воспаления; фибрилляция предсердий; желудочковая аритмия высокой градации по Lown и отказ от участия в исследовании.

Специальное исследование по оценке агрегации тромбоцитов проводили с помощью метода Г. Борна в модификации З.А. Габбасова на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия). Для выделения суспензии тромбоцитов человека использовали периферическую венозную кровь, забранную утром натощак, в вакуумную пробирку объемом 7 мл с 3,8%-м цитратом натрия в качестве антикоагулянта, с соотношением плазмы к антикоагулянту 6 : 1.

Для каждого образца крови пациента определяли экспериментальные значения светопропускания, где бедная тромбоцитами плазма принимается за 0%, а богатая тромбоцитами плазма – за 100% агрегации у данного пациента. Активность агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме (БТП) оценивали по кривым светопропускания (%) и среднего размера агрегатов (в относительных единицах, отн. ед.), с индуктором агрегации при однократном добавлении на 10-й с исследования (стандартная методика) и при пятикратном добавлении индуктора на 10-й с, 1, 2, 3 и 4-й мин исследования, при постоянном перемешивании со скоростью 800 об/мин. Эти же параметры оценивали в методике по исследованию агрегации тромбоцитов в условиях «вихревого» потока плазмы, что достигалось пятикратным изменением скорости перемешивания БТП с 800 об/мин до 0 и последующим увеличением вновь до 800 об/мин с помощью пятикратного центрифугирования на анализаторе на 10-й с, 1, 2, 3 и 4-й мин с задержкой 10 с. Пятикратное добавление индуктора и создание условий «вихревого» потока плазмы с изменением скорости перемешивания было подобрано опытным путем. В качестве естественных индукторов использовали коллаген и эпинефрин (Helena, Великобритания) в концентрациях 2 мкмоль/л (стандартная методика) и 10 мкмоль/л (с пятикратным добавлением индуктора по 2 мкмоль/л на 10-й с, 1, 2, 3 и 4-й мин исследования).

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS (версия 19), Statistica 10.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро – Уилка. Распределение количественных показателей агрегации не подчинялось нормальному

закону распределения; данные агрегации представляли в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1; Q_3)$. Достоверность различий для парных или зависимых выборок оценивали с использованием T -критерия Вилкоксона. Различия между выборками считали статистически значимыми при значении вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди рекрутированных преобладали пациенты со стенокардией напряжения ФК III – 15 (53%); ФК II установлен в 11 (30%) случаях, ФК I – в 2 (7%). В анамнезе 8 (29%) пациентов перенесли Q-инфаркт миокарда (ИМ) давностью ≥ 6 мес. В большинстве случаев у включенных в исследование пациентов диагностировали многососудистое поражение коронарных артерий 22 (79%). Также среди пациентов были широко распространены факторы сердечно-сосудистого риска: курение – у 17 (61%) пациентов, избыточная масса тела и ожирение – у 22 (78%), артериальная гипертензия – у 20 (71%), дислипидемия – у 13 (46 %) пациентов, сахарный диабет 2 типа – у 13 (46%) пациентов.

В ходе проведенного исследования у пациентов с ХСН показатели спонтанной агрегации, измеренные по стандартной методике, составили 3,1 (1,5; 4,0)% и 1,7 (1,1; 2,0) отн. ед. В условиях «вихревого» потока значительно увеличился только размер агрегата до 5,4 (3,2; 6,1) отн. ед. ($p = 0,04$). Размер агрегатов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией не должен превышать 4 отн. ед., увеличение показателя указывает на ВОРТ у пациентов. При оценке спонтанной агрегации в условиях «вихревого» потока по показателю размера агрегата среди пациентов с ХСН было выявлено 5 (18%) пациентов с ВОРТ.

Степень агрегации и размер агрегатов у пациентов с ХСН при добавлении коллагена в концентрации 2 ммоль/л (стандартная методика) составили 9,3 (2,1; 65,4)% и 3,1 (1,9; 10,1) отн. ед. соответственно. При изменении скорости перемешивания от 800 об/мин до 0, а затем до 800 об/мин показатель степени агрегации значительно увеличился до 47,9 (40,6; 95,0)% ($p = 0,00$), а размер агрегатов составил 3,8 (1,3; 10,7) отн. ед. Но эти показатели не превышали нормативные значения (до 50% – для степени агрегации и до 4,5 отн. ед. – для размера агрегатов).

В условиях пятикратного добавления коллагена на 10-й с, 1, 2, 3 и 4-й мин исследования значимых изменений не наблюдалось, и показатели составили 22,3 (17,3; 89,6)% по степени агрегации и 6,42 (2,1; 39,8) отн. ед. по размеру агрегатов. В условиях «вихревого» потока показатели коллаген-индуцированной агрегации увеличились и составили для степе-

ни агрегации 80,1 (13,5; 165,0)% ($p = 0,04$), а размер агрегатов увеличился до 32,9 (1,1; 43,7) ($p = 0,00$) отн. ед. По результатам изучения коллаген-индуцированной агрегации у пациентов с ХСН в условиях «вихревого» потока было выявлено 7 (25%) пациентов с ВОРТ, тогда как при пятикратном добавлении индуктора значимых различий по сравнению со стандартной методикой не получено.

Показатели стандартной эpineфрин-индуцированной агрегации у пациентов с ХСН в концентрации индуктора 2 ммоль/л составили 46,7 (35,8; 66,2)% по степени агрегации и 15,0 (11,4; 18,9) отн. ед. по размеру агрегатов, а при изменении скорости перемешивания 800–0–800 об/мин показатели значительно увеличились до 52,7 (41,3; 76,5)% ($p = 0,00$) и 19,4 (17,3; 20,6) ($p = 0,04$) отн. ед. соответственно.

В условиях пятикратного добавления эpineфрина значительно увеличился только показатель степени агрегации и составил 52,5 (41,9; 74,5)% ($p = 0,03$), а размер агрегатов оставался неизменным и составил 15,8 (12,2; 18,4) отн. ед. ($p = 0,02$). В условиях «вихревого» потока показатели эpineфрин-индуцированной агрегации значительно увеличились. Степень агрегации составила 75,4 (62,0; 80,5)% ($p = 0,04$), в то время как увеличение размера агрегатов было многократным и достигло величины 356,0 (230,5; 462,5) отн. ед. ($p = 0,03$). Таким образом, в ходе исследования эpineфрин-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ХСН мы выявили возрастание параметров агрегации как при пятикратном добавлении индуктора, так и в условиях «вихревого» потока по сравнению со стандартной методикой. В результате исследования ВОРТ была выявлена у 15 (54%) пациентов, что являлось максимальным количеством выявленной ВОРТ по сравнению со всеми использованными методическими подходами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значимые изменения показателей агрегации, полученные в ходе выполнения исследования, при пятикратном добавлении индуктора и в условиях «вихревого потока» в сравнении со стандартной методикой, которая является золотым стандартом, указывают на необходимость изучения новых методических подходов к оценке агрегации тромбоцитов и выявления пациентов с остаточной реактивностью тромбоцитов с целью предупреждения возможных ишемических событий у пациентов с ХСН. Современная терапия в условиях стационара является весьма затратной, поэтому поиск простых и недорогих диагностических тестов становится все более актуальным. Дискуссия по поводу целесообразности исследования агрегации тромбоцитов у пациентов

с ХСН все еще продолжается, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в данной области [5, 8, 9].

Настоящая работа носила характер открытого одноцентрового одномоментного наблюдения. Мы показали, что стандартные методы исследования агрегации не всегда являются достаточными для выявления ВОРТ. Использование повышенных концентраций индуктора эпинефрина при пятикратном добавлении во время исследования на 10-й с, 1, 2, 3 и 4-й мин исследования агрегации тромбоцитов, использование спонтанной, коллаген и эпинефрин-индуцированной агрегации в условиях «вихревого потока» при изменении скорости перемешивания 800–0–800 об/мин повышает точность оценки агрегации в выявлении высокой осадочной реактивности тромбоцитов у пациентов с ХСН. Результаты нескольких независимых метаанализов с участием более 100 тыс. пациентов показали, что ВОРТ была ассоциирована со значительным повышением частоты развития ИМ, тромбоза стента и смерти от сердечно-сосудистых причин [1, 2, 4].

Кровь, циркулирующая в сосудах в условиях перепада давления, оказывает воздействие на клетки крови, а также стенки сосудов [10]. Кровоток является ламинарным, с максимальной скоростью в центре просвета сосуда и нулевой на стенке сосуда [11]. Биомеханические силы, создаваемые силой кровотока, играют критическую роль в объединении или разделении основных гематологических компонентов, участвующих в образовании тромба. При нормальных условиях гематокрита (~40%) эритроциты в основном циркулируют вдоль центральной оси кровеносного сосуда за счет осевой миграции. Следовательно, тромбоциты перемещаются в непосредственной близости от стенок сосудов, что облегчает их связывание с адгезивными лигандами в реактивном эндотелиальном слое в поврежденных сосудистых участках [11–13]. В физиологических условиях течение крови в крупных артериях является ламинарным, однако стеноз сосуда из-за атеросклеротических поражений или ранее существовавших тромбов может изменять кровоток [8, 10, 14, 15].

За десятилетия изучения было установлено, что тромбоциты играют центральную роль в развитии тромбов в здоровых и патологических измененных кровеносных сосудах. При нарушении целостности сосудов циркулирующие тромбоциты задерживаются в месте повреждения, где они агрегируют, образуя гемостатические тромбы, тем самым предотвращая дальнейшее кровотечение. Однако при турбулентном или «вихревом» потоке крови образуются переходные агрегаты без предварительной активации

или изменения формы, что стабилизирует дисковидные агрегаты тромбоцитов и приводит к неконтролируемому росту нестабильно и слабо адгезированного тромба, который, в свою очередь, может закупорить кровеносный сосуд или эмболизировать его, вызывая последующие ишемические события [16].

Молекулярные процессы, вызывающие патологическое развитие тромба, во многом сходны с процессами, контролирующими физиологическое образование тромба. Самой большой проблемой антиагрегантной терапии является дифференцировка патологических и физиологических ответов тромбоцитов. В настоящее время реализуемые на рынке антиагрегантные препараты неэффективны в отношении таргетных патологических тромбов без нарушения нормального гемостаза. Изменения потоков крови из ламинарного в «вихревой» тип, возникающие в кровотоке, приводят к агрегации тромбоцитов при атеросклерозе. Турбулентное течение крови в закупоренных кровеносных сосудах может быть выше по скорости на два порядка по сравнению со здоровыми сосудами. Использование «вихревого» потока крови в микроокружении тромба может позволить дифференцировать тромбоз и физиологический гемостаз и разработать селективную к изменению тока крови антиагрегантную терапию.

Следует отметить, что современная антиагрегантная терапия не способна к селективной профилактике патологических тромбозов без вмешательства в физиологический процесс гемостаза. Одним из существенных различий между этими двумя процессами является различие в типах токов крови по сосудам, причем патологическое турбулентное течение крови наблюдается при патологических тромбах в местах окклюзии сосудов или разрыва атеросклеротической бляшки [17]. Известно, что ни один существующий, клинически используемый антиагрегантный препарат не способен специфически реагировать на эту биомеханическую силу в месте патологического тромбообразования. Аспирин, являющийся золотым стандартом антиагрегантной терапии, не способен полностью ингибировать агрегацию тромбоцитов, что показано в многочисленных исследованиях [18, 19]. При патологическом токе крови селективное ингибирование циклооксигеназы-2 может даже усилить агрегацию тромбоцитов за счет снижения базальной продукции простаглицина (простагландин 12; PGI₂), мощного ингибитора агрегации тромбоцитов [20, 21]. Также на сегодняшний день нет методик, которые учитывали бы эти изменения потока. Анализ агрегации тромбоцитов по кривой размеров агрегатов и степени агрегации в условиях «вихревого» потока доказывает возможность выявления ВОРТ

у пациентов с ХСН с учетом изменения потока крови.

Сравнение методик показало, что пятикратное добавление индуктора и создание условий «вихревого» потока путем изменения скорости перемешивания позволяют выявить тромбоциты с высокой остаточной активностью и склонностью к образованию агрегатов крупных размеров. С нашей точки зрения, выявление ВОРТ с помощью новых методических подходов позволит определить наличие повышенного кардиоваскулярного риска у пациентов с ХСН.

К ограничениям проведенного исследования можно отнести его одномоментный дизайн и относительно небольшое число обследованных пациентов. Однако полученные результаты доказывают необходимость проведения дальнейших исследований по изучению агрегации тромбоцитов и выявлению высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов для совершенствования методик и профилактики сердечно-сосудистых событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартные методики по изучению агрегации тромбоцитов не всегда являются достаточными для выявления повышенного проагрегантного потенциала тромбоцитов, что важно для диагностики и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Предложенные нами методические подходы по созданию условий «вихревого» потока *in vitro* и по пятикратному добавлению индуктора эпинефрина при коллаген-индуцированной и эпинефрин-индуцированной агрегации показали увеличение размеров агрегатов и степени агрегации тромбоцитов, что доказывает перспективность этих методических подходов для выявления высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антиромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Российский кардиологический журнал*. 2015;3(119):35–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-3-35-42.
2. Трубочева О.А., Сулова Т.Е., Гусакова А.М., Кологривова И.В., Шнайдер О.Л., Завадовский К.В. и др. Высокая остаточная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца: новый методический подход к выявлению. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):113–119. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-113-119.
3. Сваровская А.В., Тепляков А.Т. Инсулинорезистентность при сахарном диабете. Контроль над риском кардиоваскулярных осложнений. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2018:196.
4. Jastrzebska M., Marcinowska Z., Oledzki S. et al. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;69(4):595–605. DOI: 10.26402/jpp.2018.4.10.
5. Stone G.W., Witzensichler B., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.-J., Metzger D.C. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382(9892):614–623. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.
6. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):85–91.
7. Трубочева О.А. и соавт. Способ определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца, находящихся на антиагрегантной терапии. Патент России RU № 2743808 С1.
8. Aradi D., Storey R.F., Komocsi A., Trenk D., Gulba D., Kiss R.G. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J*. 2014;35(4):209–215. DOI: 10.1093/eurheartj/eh375.
9. Jastrzebska M., Marcinowska Z., Oledzki S. et al. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2018;69(4):595–605. DOI: 10.26402/jpp.2018.4.10.
10. Kroll M.H., Hellums J.D., McIntire L.V., Schafer A.I., Moake J.L. Platelets and shear stress. *Blood*. 1996;88(5):1525–1541.
11. Goldsmith H.L., Turitto V.T. Rheological aspects of thrombosis and haemostasis: basic principles and applications. ICTH-report–subcommittee on rheology of the international committee on thrombosis and haemostasis. *Thromb. Haemost.* 1986;55(3):415–435. DOI: 10.1055/s-0038-1661576.
12. Lipowsky H.H., Kovalcheck S., Zweifach B.W. The distribution of blood rheological parameters in the microvasculature of cat mesentery. *Circ. Res.* 1978;43(5):738–749. DOI: 10.1161/01.RES.43.5.738.
13. Basmadjian D. The effect of flow and mass transport in thrombogenesis. *Ann. Biomed. Eng.* 1990;18(6):685–709. DOI: 10.1007/BF02368455.
14. Gogia S., Neelamegham S. Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders. *Biorheology*. 2015;52(5-6):319–335. DOI: 10.3233/BIR-15061.
15. Sakariassen K.S. Thrombus formation on apex of arterial stenoses: the need for a fluid high shear stenosis diagnostic device. *Fut. Cardiol.* 2007;3(2):193–201. DOI: 10.2217/14796678.3.2.193.
16. Nesbitt W.S., Westein E., Tovar-Lopez F.J., Tolouei E., Mitchell A., Fu J. et al. A shear gradient-dependent platelet aggregation mechanism drives thrombus formation. *Nat. Med.* 2009;15(6):665–673. DOI: 10.1038/nm.1955.

17. Sakariassen K.S., Orning L., Turitto V.T. The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation. *Future Sci. OA*. 2015;1(4):FSO30. DOI: 10.4155/fso.15.28.
18. Rinder C.S., Student L.A., Bonan J.L., Rinder H.M., Smith B.R. Aspirin does not inhibit adenosine diphosphate-induced platelet alpha-granule release. *Blood*. 1993;82(2):505–512.
19. Barstad R.M., Orvim U., Hamers M.J., Tjonmfjord G.E., Brosstad F.R., Sakariassen K.S. Reduced effect of aspirin on thrombus formation at high shear and disturbed laminar blood flow. *Thromb. Haemost.* 1996;75(5):827–832. DOI: 10.1055/s-0038-1650374.
20. Weiss H.J., Turitto V.T. Prostacyclin (prostaglandin I₂, PGI₂) inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium. *Blood*. 1979;53(2):244–250.
21. Borgdorff P., Tangelder G.J., Paulus W.J. Cyclooxygenase-2 inhibitors enhance shear stress-induced platelet aggregation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;48(4):817–823. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.053.

Вклад авторов

Трубачева О.А., Кологривова И.В. – разработка концепции и дизайна, выполнение экспериментальной части исследования, интерпретация и анализ данных, написание рукописи. Сулова Т.Е., Гарганеева А.А. – проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации. Сваровская А.В. – опрос и подбор пациентов, проведение необходимого перечня обследований.

Информация об авторах

Трубачева Оксана Александровна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, otrubacheva@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1253-3352>.

Кологривова Ирина Вячеславовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, ikologrivova@gmail.com., <https://orcid.org/0000-0003-4537-0008>

Сулова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. отделением клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tes@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9645-6720>

Сваровская Алла Владимировна – д-р мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, avk@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7834-2359>

Гарганеева Алла Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, aag@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

(✉) **Трубачева Оксана Александровна**, otrubacheva@inbox.ru

Поступила в редакцию 04.08.2021;
одобрена после рецензирования 22.09.2021;
принята к публикации 05.10.2021