

Роль агрегатных свойств клеток крови в развитии тромбоза и рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца

В.Р. Тер-Григорян, А.Е. Саиян

*Научно-медицинский центр “Эребуни”
0087, Ереван, ул. Титоградян, 14*

Ключевые слова: агрегатные свойства клеток крови, агрегация тромбоцитов, агрегация эритроцитов, атеротромбоз, деформация эритроцитов, рестеноз, тромбоз, чрезкожное коронарное вмешательство

Атеросклеротический и тромботический процессы тесно взаимосвязаны и поэтому в настоящее время объединены термином “атеротромбоз” [4, 6, 11, 14, 26, 27, 46, 52, 54, 56].

Процесс атеротромбоза запускается в момент разрыва фиброзной стенки атеросклеротической бляшки или ее эрозии [63]. Известно, что первыми на разрыв бляшки реагируют тромбоциты [9, 23]. Адгезия тромбоцитов к поврежденному эндотелию приводит к дальнейшей их агрегации, локальному вазоспазму, развитию динамического стеноза, ведущего к гипоксии и ишемии органа [10, 13, 17, 37, 63].

Многочисленными исследователями показано, что расстройства агрегатных свойств клеток крови (АСКК) играют ведущую роль в патогенезе самых различных заболеваний, во многом определяя клиническое течение и прогноз. В первую очередь – это агрегируемость форменных элементов крови, ξ -потенциал и способность эритроцитов к деформации [7, 18, 49, 50].

В ходе агрегации эритроциты образуют разнообразные агрегаты, среди которых агрегаты по типу “монетных столбиков” и агрегаты неправильной формы (“сладж-феномен”), которые являются последовательными фазами одного процесса – внутрисосудистой агрегации эритроцитов (АЭ) [24, 51, 58].

Важным фактором, обеспечивающим текучесть крови в микроциркуляторном русле, является деформабельность эритроцитов (ДЭ). Определяющее значение для ДЭ имеют вязкоэластические свойства эритроцитарных мембран [64], АТФ-зависимые и независимые системы [28], свободные радикалы [41], ионы кальция [59] и мембранные фосфолипиды [7].

Показателями функционального состояния тромбоцитов являются: адгезия, агрегация-деагрегация и реакция высвобождения [4, 29, 36, 61].

Адгезия тромбоцитов развивается при нарушении целостности эндотелия микрососудов. Адгезии тромбоцитов способствует фактор Виллебранда, образующий мостики между нитями коллагена и гликопротеином Ib (GPIb) на поверхности мембраны тромбоцитов [25, 30, 36, 47, 62]. В процессе адгезии тромбоциты активируются и меняют свою форму, что ведет к экзоцитозу содержимого электронноплотных и α -гранул (АДФ, АТФ, серотонин, катехоламины, Ca^{2+} , тромбоцитарный фактор роста, тромбоцитарные факторы 4 и 5, β -тромбоглобулин, фибриноген, альбумин, иммуноглобулины) [53, 60].

Одновременно под воздействием тканевого тромбопластина протромбин превращается в тромбин. Под действием тромбина из мембраны тромбоцитов высвобождается фосфолипаза С, которая активируется Ca^{2+} . Ca^{2+} -зависимая фосфолипаза А2 катализирует выделение арахидоновой кислоты, которая расщепляется на циклические простагландины PGG₂ и PGH₂, простаглицлин, а также тромбоксаны А₂ и В₂ [42]. Простагландины и тромбоксан А₂ инициируют вторичную необратимую агрегацию тромбоцитов (АТ) [4, 29, 61].

Таким образом, тромбоциты, являясь иницирующим звеном в формировании тромба, представляют собой также ключевое звено, связывающее тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. В то же время следует учитывать, что два различных процесса (АЭ и АТ), будучи гетерогенными как по субстрату, так и по механизмам развития, при самых разнообразных патологических синдромах выступают взаимосвязано, потенцируя друг друга. Следовательно, дисфункция одного из двух компонентов (эритроциты и тромбоциты) единого функционального мультикомплекса – системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) – неизбежно приведет как к дисфункции другого компонента, так и к дисрегуляции всей системы гемостаза в целом.

Тромбгеморрагические осложнения при хирургических и терапевтических методах лечения ИБС представляют серьезную проблему современной кардиологии [5, 8, 10, 12, 22, 44, 56, 63].

Судя по вышецитированным источникам литературы, основное внимание при анализе патогенетических механизмов ИБС авторы уделяют исследованию вторичного звена гемостаза – системам свертывания, противосвертывания и фибринолиза. Исследованию первичного звена – системе РАСК – посвящено сравнительно незначительное число публикаций.

Следует также отметить, что большинство исследований АСКК касается изучения АТ у больных ИБС, стабильной и нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом. Состояние АЭ и ДЭ при этом, судя по данным литературы, практически не изучено.

Так, исследованиями О.А. Бобковой [5] показано, что признаки повреждения эндотелия в сочетании с активацией тромбоцитарного звена гемостаза у больных ИБС регистрируются значимо чаще в сравнении с практически здоровыми лицами, а их частота зависит от тяжести течения ИБС (стабильное или обострение).

Исследованиями И.В. Воскобой с соавт. [8] установлено, что у больных со стабильной и нестабильной стенокардией отмечается повышение АДФ-индуцированной АТ, что свидетельствует о повышении агрегационной активности тромбоцитов. Отсутствие изменений коллаген-индуцированной АТ у больных ИБС авторы связывают с отсутствием мест связывания коллагена с гликопротеином Ia-IIa и с гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов.

Н.Ю. Лермонтова [12] указывает, что повышение АТ у больных с нестабильной стенокардией на 10-е сутки госпитального периода с 74% вероятностью свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.

Т.В. Павлова [13] отмечает, что у пациентов с ИБС выявляется увеличение активных форм тромбоцитов и повышение их способности к образованию агрегатов. Автор выделяет три степени (кластера) функциональной активности тромбоцитов (умеренная, средняя и выраженная), характеризующие выраженность АТ. Наиболее прогностически неблагоприятным является второй кластер, характеризующийся значительной активацией тромбоцитарного звена системы гемостаза и повышенной АТ.

А.Н. Пырьев [17] сформулировал концепцию о патогенетической роли нарушений системы гемостаза в развитии острого ИМ. При консервативном и хирургическом лечении ИБС наблюдается развитие подострого или острого ДВС-синдрома. При неадекватной коррекции подострый ДВС-синдром может осложниться коронарным тромбозом, трансформироваться в острый ДВС-синдром, а при массивной кровопотере – в тромбгеморрагический синдром с летальным исходом.

Исследования В.И. Яркова [22] показали, что у пациентов с ИБС через год после операции АКШ выявляются выраженные изменения в системе гемостаза: увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов в 3,5 раза, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – в 1,5 раза, фактора Виллебранда – в 1,5 раза, пластиночного фактора-4 – в 1,4 раза и 3-тромбоглобулина – в 1,7 раза.

J. Klovaite et al. [44], исследовав состояние тромбоцитарных функций у 1300 больных инфарктом миокарда (Copenhagen General Population Study), пришли к выводу, что независимо от известных факторов риска увеличение среднего объема тромбоцитов с повышением их активности ассоциируется с повышенным риском развития ИМ.

К аналогичным выводам приходят и другие исследователи [3, 4, 15, 20, 21, 23, 35, 43, 52 и др.], отмечающие исходный повышенный уровень гемостазиологических параметров у больных ИБС и дальнейшие их расстройства после АКШ и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

A.D. Michelson et al. [45] опубликовали Меморандум Международного общества по тромбозу и гемостазу, в котором представили возможные механизмы резистентности к антиагрегантному лечению аспирином. В качестве одного из действенных мощных механизмов указан так называемый *platelet turnover*.*

F. Cesari et al. [31], исследовав состояние тромбоцитарных функций у 372 больных ИБС, выявили, что *platelet turnover* ассоциируется с неэффективностью антиагрегатной терапии и является предиктором высокого риска развития тромбогеморрагических осложнений.

E.L. Grove et al. [38] указывают, что антиагрегантный эффект аспирина при лечении больных ИБС снижается при увеличении *platelet turnover*. Аналогичные выводы можно встретить и в публикациях других авторов [32, 34, 39].

Мнения авторов по поводу причин тромбогеморрагических осложнений после ЧКВ значительно разнятся. Так, в работе F. Neumann et al. [48] показано, что независимым предиктором острого тромбоза стента Palmaz-Schatz является тромбоцитарный рецептор фибриногена.

A. Tarnok et al. [57] в исследовании *in vitro* выявили, что покрытие коронарных танталовых стентов гепарином уменьшает развитие агрегации тромбоцитов и лейкоцитов по сравнению с непокрытыми стентами из нержавеющей стали и стентами, покрытыми золотом.

По мнению A. Farb et al. [35], основным патологическим механизмом развития острого тромбоза стента после ЧКВ является пролабирование атеросклеротической бляшки с последующим развитием и прогрессированием АТ.

A.C. Постоялко [16] указывает, что причиной рестеноза после ЧКВ является неудержимая гиперплазия интимы, включающая пролиферацию гладкомышечных клеток и миграцию их в направлении просвета сосуда. По заключению автора, отсутствие рестеноза в раннем и отдаленном периодах после имплантации стентов с лекарственным покрытием доказывает высокую эффективность использования стентов с рапамицином.

M. Joner et al. [43] считают, что факторами риска позднего тромбоза после ЧКВ стентами с лекарственным покрытием являются: 1) местная аллергическая реакция; 2) неправильная установка стента; 3) рестеноз; 4) пенетрация некротизированного ядра атеросклеротической бляшки.

J. Daemen и P.W. Serruys [33] в качестве механизмов запуска острого тромбоза стента указывают следующую комбинацию факторов: пролиферация неоинтимы сосудов, эластичная отдача стенки сосуда, перестройка и ремоделирование тромба, воспаление.

В мета-анализе 16 рандомизированных контролируемых испытаний, посвященных сравнительной характеристике безопасности двух типов лекарственно покрытых стентов (сиролимус- и паклитаксел-элюированных), A. Schömig et al. заключают, что применение сиролимус-элюированных стентов значительно уменьшало риск рестеноза и тромбоза стента без существенного влияния на риск смерти или развитие острого инфаркта миокарда [55].

В исследовании STARS (The Stent Antithrombotic Regime Study) 1652 пациента были рандомизированы в 3 группы: одна получала только аспирин, вторая – аспирин+тиклопидин, третья – аспирин+варфарин. Через 30 дней суммарная конечная точка, включавшая смерть, ОИМ с зубцами Q, подострый тромбоз и необходимость в срочном АКШ в первой группе составила 3,6%, во второй – 2,4%, а в третьей – 0,6%. Было заключено, что в развитии подострого тромбоза после ЧКВ более важную роль играет активация тромбоцитов [цит. по 19].

В то же время С.М. Heestermans et al. [40], исходя из результатов исследования, проведенного у 5842 пациентов, утверждают, что терапия ингибиторами тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов П₂/У₃ не влияет на частоту развития острого тромбоза после ЧКВ.

Таким образом, после обзора многочисленных литературных данных можно прийти к выводу, что фундаментальные работы, посвященные изучению роли нарушений АСКК при стентировании коронарных артерий у больных ИБС, в литературе отсутствуют. Несмотря на широкое применение в клинической практике антиагрегантных препаратов, достаточно достоверные гемостазиологические факторы риска рестеноза после имплантации стентов различного типа окончательно не установлены.

* усиленное образование (кругооборот – *turnover*) тромбоцитов с поступлением в кровоток вновь образованных, не подвергнутых действию аспирина тромбоцитов (прим. автора).

Сведения о числе и структуре послеоперационных тромбогеморрагических осложнений, отмечаемых после ЧКВ, достаточно противоречивы у различных авторов. Причины этих осложнений детально не изучались и требуют уточнения.

К сожалению, судя по литературным данным, отечественные ученые не уделяют этим вопросам должного внимания. Несмотря на огромное количество публикаций (более 360) в электронной базе данных “Армянская медицина”, посвященных проблеме ИБС, поиск за последние 10 лет выявил всего 23 работы, относящиеся к оперативному лечению ИБС. Следует отметить, что из них только две [1, 2] непосредственно касаются проблемы стентирования коронарных артерий при ИБС. Исследований же состояния АСКК при ЧКВ у больных ИБС не проводилось вообще.

Между тем, такие исследования позволят уточнить роль расстройств системы РАСК в патогенезе острого тромбоза и рестеноза при ЧКВ и внести соответствующие поправки в схемы антиагрегантной терапии у больных ИБС.

Поступила 11.03.11

Արյան բջիջների միացավորման հատկությունների դերը թրոմբոզի և ռեստենոզի զարգացման մեջ՝ իշեմիկ հիվանդությամբ անձանց մոտ պսակային զարկերակների ստենտավորումից հետո

Վ.Ռ. Տեր-Գրիգորյան, Ա.Ե. Սաիյան

Գրականության տեսության մեջ ցույց է տրված արյան բջիջների միացավորման հատկությունների դերը աթերոթրոմբոզի ախտաձագման մեջ: Դիտարկվում է մակարդան, հակամակարդան և ֆիբրինոլիզի համակարգերի վիճակը, ինչպես նաև թրոմբոցիտների միացավորման առանձնահատկությունները՝ պսակային և զարկերակների ստենտավորման ժամանակ: Փաստարկված է, որ այդ միջամտության ժամանակ էրիթրոցիտների միացավորման և ձևափոխման գործընթացները դեռևս ուսումնասիրված չեն:

Role of blood cells aggregative properties in development of thrombosis and restenosis in ischemic patients after coronary artery stenting

V.R. Ter-Grigoryan, A. Ye. Saiyan

A review of literature shows the special characteristics of blood cells aggregation and their role in the process of atherothrombosis. The state of coagulation, anticoagulation and fibrinolysis, as well the characteristics of platelet aggregation of coronary artery stenting is indicated. It is demonstrated that the processes of erythrocytes aggregation on and transformation at the mentioned intervention are not investigated yet.

Литература

1. *Նազարյան Ա.* Նորք-Մարաշ Բժշկական Կենտրոնում սրտի պսակաձև անոթների ստենտավորման արդյունքները միջամտությունից մեկ տարի անց: 1-ին հայ-ֆրանսիական սրտաբանական գիտաժողով, նոյեմբեր 1-2, 2007, Երևան: գիտաժողովի նյութեր: Երևան, 2007, էջ 47-49:
2. *Մարգարյան Վ.* Դեղորայքապատ ստենտով ստենտավորված հիվանդների կլինիկական արդյունքները ՆՄԲԿ-ում 2006 թ-ի ընթացքում: 1-ին հայ-ֆրանսիական սրտաբանական գիտաժողով, նոյեմբեր 1-2, 2007, Երևան: Գիտաժողովի նյութեր: Երևան, 2007, էջ. 29-31:
3. *Արտյոնյան Վ.Մ., Մատեոսյան Ա.Գ., Միկաելյան Ե.Ս. և ծր.* Влияние ишемии на количественные показатели ЭКГ, содержание простациклина и тромбоксана в артериальной и коронарной венозной крови у больных ИБС. Сб. науч. трудов ассоциации терапевтов-интернистов Армении. Ереван, 2000, с. 25-28.
4. *Баркаган 3.С., Костюченко Г.И.* Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных . Бюл. СО РАМН, 2006, 2, с. 132-138.
5. *Бобкова О.А.* Клинико-диагностическое и прогностическое значение нарушений эндотелия и агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГОУВПО “Военно-медицинская академия”. СПб., 2005.
6. *Бокарев И.Н., Немчинов Е.Н., Ермолаева О.А.* Атеротромбоз и острый коронарный синдром. Клиническая медицина, 2005, т. 83, 2, с. 4-9.
7. *Воробьев П.А.* Актуальный гемостаз. М., 2004.

8. *Воскобой И.В., Македонская М.В., Россошанская С.И., Логвин Е.В.* Особенности агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2002, 9, с. 4-10.
9. *Гукасян Л.В.* Эндотелиальная дисфункция у больных ИБС кардиохирургического профиля. Диагностика и методы коррекции. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "РНЦХ РАМН". М., 2004.
10. *Климович Л.Г.* Маркеры активации гемостаза при противотромботической терапии у больных ИБС. Дис. ... д-ра биол. наук: 03.02.05, Гематологический научный центр РАМН, М., 2000.
11. *Комаров А.Л., Панченко Е.П.* Роль воспаления в развитии атеротромбоза: "противовоспалительные" эффекты клопидогрела. Фарматека, 2007, 8-9, 23-29.
12. *Лермонтова Н.Ю.* Клиническая и прогностическая ценность показателей эндотелиальной дисфункции и агрегации тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН", Томск, 2005.
13. *Павлова Т.В.* Диагностика, прогнозирование и коррекция нарушений системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06, Государственный Самарский медицинский университет МЗ РФ. М., 2008.
14. *Панченко Е.П.* Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии. РМЖ, 2005, 7, с. 433-440.
15. *Петракова Л.Н.* Деагреганты и прямые антикоагулянты при имплантации коронарных стентов у больных со стабильной стенокардией. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ФГУ "Учебно-научный центр Медицинского центра управления делами Президента РФ". М., 2008.
16. *Постоялко А.С.* Сравнительный анализ эффективности использования стентов с лекарственным покрытием и без него у больных ишемической болезнью сердца при одно- и многососудистом стенозировании коронарных артерий. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, "Российский кардиологический научно-производственный комплекс". М., 2005.
17. *Пырьев А.Н.* Роль нарушений системы гемостаза в патогенезе, прогнозе и диагностике тромбгеморрагических осложнений консервативного и хирургического лечения ишемической болезни. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06, Гос. институт усовершенствования врачей Минобороны РФ. М., 2008.
18. *Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева И.И. и соавт.* Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Тромбоз, гемостаз и реология. 2000, 3, с. 5-12.
19. *Самко А.Н., Буза В.В., Карпов Ю.А.* Место коронарного стентирования в лечении ишемической болезни сердца. Рус. мед. журнал, 2002, т. 10,19, с. 4-6.
20. *Церетели Н.В.* Влияние длительного приема антиагрегантных препаратов на воспалительный ответ и эндотелиальную функцию у больных ИБС после стентирования коронарных артерий. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "НЦ ССХ РАМН". М., 2009.
21. *Шамлиди Х.С.* Особенности тромборезистентности сосудистой стенки после коронарного стентирования у больных ИБС с сахарным диабетом на фоне длительного приема дезагрегантов. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06, ГУ "Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН". М., 2009.
22. *Ярков В.И.* Влияние нарушений липидного обмена и тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза на дисфункцию коронарных шунтов у больных ИБС в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.44, ФГУ "Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения". Новосибирск, 2009.
23. *Aggarwal A., Blum A., Schmeider D. et al.* Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention. Coron. Artery Dis., 2004, 15, 8, p. 471-475.
24. *Barshtein G., Wajnblum D., Yedgar S.* Kinetics of linear rouleaux formation studied by visual monitoring of red cell dynamic organization. Biophys J. – 2000. – Vol. 78. – N5. – p. 2470-4.
25. *Baruch D., Ajzenberg N., Mekracheh M.* Von Willebrand factor and platelet adhesion to the vessel wall. J. Vasc. Res., 2002, 39, 2, p. 61-64.
26. *Bhatt D., Topol E.* Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature, Reviews, 2003, 2, p. 15-28.
27. *Bennett J.S.* Platelet – fibrinogen interaction. Thromb. & Haemost., 2002, 98, 24, p. 65-68.
28. *Bobe R., Bredoux R., Corvazier E. et al.* How many Ca²⁺-ATPase isoforms are expressed in a cell type? A growing family of membrane proteins illustrated by studies in platelets. Platelets, 2005, 16, 3-4, p. 133-150.
29. *Breddin H. K.* Can platelet aggregometry be standardized? Platelets, 2005, 16, 3-4, p. 151-158.
30. *Cauwenberghs N., Vanhoorelbeke K., Vauterin S. et al.* Structural determinants within platelet glycoprotein Ib involved in its binding to von Willebrand factor. Platelets, 2000, 11, 7, p. 373-8.
31. *Cesari F., Marcucci R., Caporale R. et al.* Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. Thromb. Haemost., 2008, 99, 5, p. 930-5.
32. *Chen W.H., Lee P.Y., Ng W. et al.* Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J. Amer. Coll. Cardiol., 2004, 43, p. 1122-26.
33. *Daemen J., Serruys P.W.* Drug-Eluting Stent Update 2007 Part II: Unsettled Issues. Circulation, 2007, 116, p. 961-968.
34. *Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I., Yusuf S. et al.* Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation, 2002, 105, p. 1650-55.
35. *Farb A., Burke A.P., Kolodgie F.D.* Pathological mechanisms of fatal late coronary stent thrombosis in humans. Circulation, 2003, 108, p. 1701-1706.
36. *Farnsdale R.W.* Activation of platelets by vessel wall collagens. J. Vasc. Res., 2002, 39, 1, p. 91.
37. *Gawaz M., Langer H., May A.* Platelets in inflammation and atherogenesis. J. Clin. Invest., 2005, 115, 12, p. 3378-3384.
38. *Grove E. L., Hvas A.M., Mortensen S. B. et al.* Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. J. Thrombosis and Haemostasis, 2011, 9, 1, p. 185-191.
39. *Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al.* A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J. Amer. Coll. Cardiol., 2003, 41, p. 961-65.
40. *Heestertermans C.M., Van Wercum J.W., Zwart B. et al.* Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2010, 8, 11, p. 2385-93.

41. Huang Y, Liu D., Sun S. Mechanism of free radical on the molecular fluidity and chemical structure of the red cell membrane damage. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2000, 23, 2-4, p. 287-90.
42. Jin J., Quinton T, Zhang J. et. al. Adenosine diphosphate (ADP)-induced thromboxane A2 generation in human platelets requires coordinated signaling through integrin α IIb β 3 and ADP receptors. *Blood*, 2002, 99,1, p. 193-8.
43. Joner M., Finn A.V., Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 48, p. 193-202.
44. Klovaite J., Benn M., Yazdanyar S., Nordestgaard B.G. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39 531 participants from the general population. *J. Thrombos. and Haemostas.*, 2011, 9, 1, p. 49-56.
45. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: Position Paper of the Working Group on Aspirin Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombos. and Haemost. *J. Thromb. Haemost.*, 2005, 3, p. 1-3.
46. Munger M., Hawkins D. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J. Am. Pharm. Assos.*, 2004, 44, 2 (Suppl. 1), p. S5-S12.
47. Natarajan P., May J., Heather M. et al. Effects of cytochalasin H, a potent inhibitor of cytoskeletal reorganization, on platelet function. *Platelets*, 2000, 11, 8, p. 467-76.
48. Neumann F., Gawaz M., Ott I. et al. Prospective evaluation of hemostatic predictors of subacute stent thrombosis after coronary Palmaz-Schatz stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996, 27, 1, p. 15-21.
49. Norris J., Barnett H. CHARISMA: The Antiplatelet Saga Continues. *Stroke*, 2006, 37,9, p. 2428-2429.
50. Pitchford S. Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. *Br. J. Pharmacol.*, 2007,152,7, p. 987-1002.
51. Pribush A., Meyerstein D., Meyerstein N. Conductometric study of erythrocytes during centrifugation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1256, 2, p. 194-200.
52. Puddu P., Cravero E., Puddu G.M., Muscari A. Genes and atherosclerosis: at the origin of the predisposition. *International J. of Clinical Practice.*, 2005, 59, 4, p. 462-472.
53. Rendu F., Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and function. *Platelets*, 2001, 12, 5, p. 261-73.
54. Robbie L., Libby P. Inflammation and Atherothrombosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, 947, 1, p. 167-180.
55. Schömig A., Dibra A., Windecker S., et al. A meta-analysis of 16 randomized trials of sirolimus-eluting stents versus paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, p. 1373-80.
56. Shantsila E., Kamphuisen P.W., Lip G.Y.H. Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis. *J. of Thrombos. and Haemostas.*, 2010, 8, 12, p. 2358-2368.
57. Tarnok A., Mahnke A., Müller M., Zotz R. J. Rapid in vitro biocompatibility assay of endovascular stents by flow cytometry using platelet activation and platelet-leukocyte aggregation. *Cytometry*, 1999, 38, 1, p. 30-39.
58. Tateishi N., Suzuki Y., Cicha I. et al. O₂ release from erythrocytes flowing in a narrow O₂-permeable tube. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2001, 281, 1, p. 448-56.
59. Wang C., Zeng Y., Ka W. The influence of calcium ions and ionophore A23187 on microrheological characteristics of erythrocytes by new model ektacytometry. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2001, 33,1, p. 19-23.
60. Wilde J., Retzer M., Siess W. et. al. ADP-induced platelet shape change. *Platelets*, 2000, 11, 5, p. 286-95.
61. Yang D., Chen H., Koupenova M. et al. A new role for the A2b adenosine receptor in regulating platelet function. *J. Thromb. and Haemost.*, 2010, 8, 4, p. 817-827.
62. Yang H., Reheman A., Chen P. et al. Fibrinogen and von Willebrand factor-independent platelet aggregation in vitro and in vivo. *J. Thromb. and Haemost.*, 2006, 4, 10, p. 2230-2237.
63. Yeh E., Khan B. The potential role of antiplatelet agents in modulating inflammatory markers in atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.*, 2006, 4, 1, p. 2308-2316.
64. Zwavinga J.J., Nash G., King M.R. et al. Flow-based assays for global assessment of hemostasis. Part 1: biorheologic considerations. *J. Thromb. and Haemost.*, 2006, 4, 11, p. 2486-2487.