

ОБЗОРЫ

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА И АТЕРОГЕНЕЗ

Громов А.А.¹, Кручинина М.В.¹, Шварц Я.Ш.¹, Кручинин В.Н.², Рыхлицкий С.В.²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»,
ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия.

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики
полупроводников им. А. В. Ржанова Сибирского отделения Российской академии наук,
пр-т Академика Лаврентьева, 13, Новосибирск 630090 Россия.

АННОТАЦИЯ

Концепция атеросклероза определяет ключевую роль воспаления в возникновении и прогрессировании атеросклероза. Система гемостаза является неотъемлемой частью воспалительной реакции. На всех этапах атерогенеза, начиная с ранних стадий, отмечается участие факторов гемостаза. Наибольший интерес в последние годы привлекают вопросы межклеточного взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами. Сочетанная оценка лейкоцитарно-тромбоцитарных реакций отражает клиническую и лабораторную картину атеротромбоза при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. Моноцитарно-тромбоцитарное взаимодействие играет существенную роль в развитии сердечной недостаточности, тромбоциты крови способны индуцировать апоптоз. Эффективность медикаментозной профилактики и терапии антитромботическими препаратами повысится при индивидуальном тестировании риска геморрагических осложнений. Изменение картины атеросклероза, наблюдаемое в последние годы, также требует введения новых подходов в профилактике атеросклероза, усиление защиты эндотелия. Данный обзор посвящен исследованиям, освещающим участие гемостаза в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, гемостаз, тромбоциты, атеросклеротическая бляшка, система коагуляции.

Громов Андрей Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия

к. т. 8-913-451-27-20, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

Кручинина Маргарита Витальевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия

к. т. 8-913-728-17-02, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Шварц Яков Шмульевич – д.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний исследований ХНИЗ, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск 630089 Россия

к. т. 8-913-953-79-18, e-mail: yshschwartz@mail.ru

Кручинин Владимир Николаевич - к.х.н., научный сотрудник, лаборатория эллипсометрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова Сибирского отделения РАН, просп. Акад. Лаврентьева 13, Новосибирск 630090 Россия

к. т. 8-913-951-39-31, e-mail: kruch@isp.nsc.ru

Рыхлицкий Сергей Владимирович – к.х.н., заведующий лабораторией эллипсометрии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова Сибирского отделения РАН, просп. Акад. Лаврентьева 13, Новосибирск 630090 Россия

к. т. 8-913-916-45-26, e-mail: rhl@isp.nsc.ru

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из ведущих причин смерти (и осложнений) во всем мире. Серия широкомасштабных исследований, включившая MONICA, подтвердила ключевую роль системного воспаления и факторов гемостаза, наряду с липидными нарушениями, в патогенезе атеросклероза [1, 2].

Различные типы воспалительных клеток (макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты) играют решающую роль в дестабилизации и последующем разрыве или эрозировании атеросклеротической бляшки, в конечном счете, приводя к атеротромбозу [3]. Считается, что воспаление тесно связано с коагуляцией в ряде патологических состояний [4-6], в том числе, при атеросклерозе.

Хотя нет клинических доказательств о роли системы гемостаза в прогрессировании атеросклероза, достаточные экспериментальные данные указывают на то, что тромбоциты и система свертывания крови являются важными факторами, определяющими как атерогенез, так и атеротромбоз.

В многочисленных клинических исследованиях, проведение антитромбоцитарной или антикоагулянтной терапии не было связано с ослаблением или регрессией роста атеросклеротической бляшки. Тем не менее, терапия системы гемостаза хорошо известна своей способностью оказывать множество воздействий на сосудистую систему. В частности, недавно отмечены противовоспалительные эффекты клопидогрела.

СВЯЗЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Гемостаз включает четыре системы: клеточный или первичный гемостаз, свертывающая система, системы антикоагулянтов и фибринолиза. Их динамическое взаимодействие обеспечивает адекватный кровоток [7, 8]. В физиологических условиях они отвечают за поддержание крови в жидком состоянии, после повреждения сосудистой стенки вызывают остановку кровотока [9-15] (рис. 1а и 1б). Нарушение этого баланса приводит к развитию тромбоза или кровотока.

Наиболее ранние этапы атерогенеза, по общим представлениям, связаны с развитием эндотелиальной дисфункции и проникновением в сосудистую стенку окисленных липопротеинов. За целостность и функциональную активность эндотелия отвечают тромбоциты. 15% циркулирующих тромбоцитов в течение суток адгезируют к эндотелию и идут на подпитку эндотелиальных клеток. Нарушение ангиотрофической функции тромбоцитов – это один из существенных возможных механизмов развития эндотелиальной дисфункции. Еще более значимой выглядит роль тромбоцитов при учете последних дан-

ных о возможности тромбоцитов вызывать апоптоз. Ранее нам была известна роль тромбоцитов в закрытии раневых дефектов, стимуляции роста и очищении раны. При изучении сепсиса уже отмечалось, что тромбоцитарно-лейкоцитарная ассоциация прямо повреждает эндотелий сосудов после активации липополисахаридом.

Однако, незамеченным оставался процесс апоптоза, стимулируемый тромбоцитами для очищения поврежденных участков тканей и сосудистой стенки. В исследовании 2015 года [16] обнаружено, что при активации тромбоцитов на их мембране появляются рецепторы (лиганды) к Fas (FasL), индуцирующие апоптоз у ряда клеток организма. В естественных условиях, тромбоцитопения значительно уменьшает выраженность апоптоза на модели инсульта и ретинального поражения. Сейчас ожидается уточнение роли стимулируемого тромбоцитами апоптоза в развитии широкого спектра сосудистых заболеваний, и прежде всего – атеросклероза.

ТРОМБОЦИТЫ, МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Тромбоциты участвуют уже в ранних стадиях развития воспаления и атеросклеротического воспаления [17].

Белки свертывающей системы также вовлечены в повреждение эндотелия, развитие окислительного стресса, рекрутирование лейкоцитов, воспаление, миграцию и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток (VSMCs), в иммунных реакциях, апоптозе тромбоцитов и других типов клеток, и в

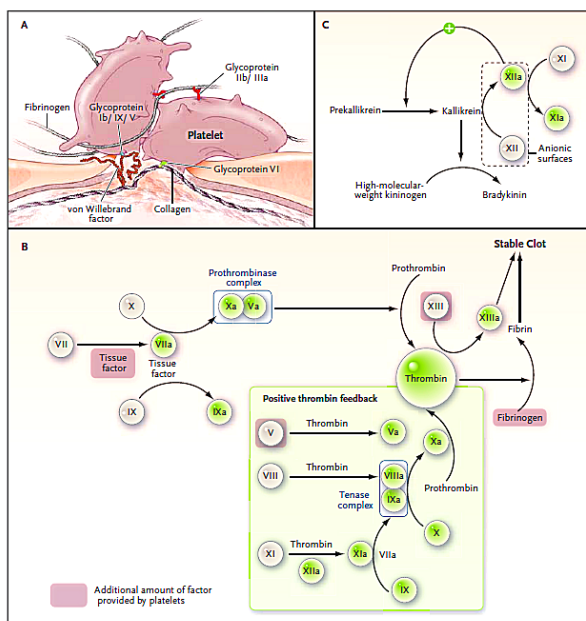


Рисунок 1. Тромбоциты и факторы свертывания крови в регуляции формирования тромба.

ангиогенезе [18, 19]. Некоторые из этих действий, в основном, опосредованы комплексом тканевого фактора и фактора VIIa (TF-FVIIa), фактора Ха и тромбина, повлекшие активацию G-белок-связанных протеаз-активированных рецепторов (PARs) 1, 2, 3, и 4. PARs широко распространены на клетках сосудов в нормальных условиях и избыточно экспрессируются во время атерогенеза [20].

Впервые участие тромбоцитов в атерогенезе отметили в экспериментальных исследованиях [21, 22]. Тромбоциты оказывают множество проатерогенных эффектов и связывают в единые реакции гемостаз, иммунную систему и воспаление при атеросклерозе [17]. Системный воспалительный процесс, независимо от повреждения сосудистой стенки, стимулирует активацию клеток эндотелия и экспрессию воспалительных лигандов, запуская атеросклеротический процесс. Повышается экспрессия молекул клеточной адгезии, таких как P-селектин и E-селектин. Первичная адгезия тромбоцитов к активированному эндотелию сосудов осуществляется через связывание тромбоцитарных гликопротеиновых Iba рецепторов и фактора фон Виллебранда, в то время как устойчивая адгезия опосредуется через $\beta 3$ интегрины.

После адгезии к сосудистой стенке тромбоциты секретируют содержимое гранул, выделяя цитокины, хемокины, факторы роста, молекулы адгезии и коагуляционные факторы. Выброс содержащихся в α -гранулах тромбоцитов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , ФНО- α) и хемокинов (ТФ-4, MCP-1, NAP-2, RBP, IL-8, SDF-1) ведет к усилению активации Т-клеток, миграции моноцитов. Эти молекулы взаимодействуют со специфичными для них рецепторами, присутствующими на тромбоцитах, вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов, экспрессию на них P-селектина и CD40L. Избыточная экспрессия P-селектина на поверхности тромбоцитов и эндотелиальных клеток усиливает взаимодействие с лигандом P-селектина 1, который экспрессируется на лейкоцитарных мембранах. Усиливается экспрессия тканевого фактора моноцитов, который вызывает продукцию тромбина на поверхности тромбоцитов, стимулируя свертывание крови, а так же усиливая синтез цитокинов и развитие воспалительного процесса, атеротромбоза [23].

Связывание между тромбоцитами и циркулирующими моноцитами, нейтрофилами, дендритными клетками, а также клетками-предшественниками вызывает сочетанную агрегацию, образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов, что поддерживает дальнейшую активацию лейкоцитов, адгезию и трансмиграцию, т.е. процессы, которые, как считается, имеют решающее значение для образования и прогрессирования бляшек [24-31] (рис. 2).

Лейкоциты и тромбоциты взаимно активируют друг друга в процессе образования лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. В настоящее время

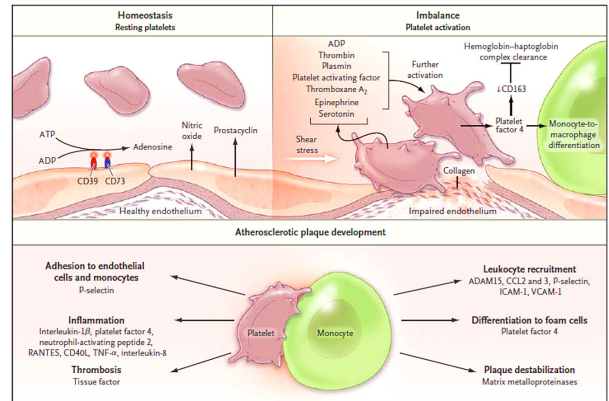


Рисунок 2. Тромбоциты в атерогенезе.

рассматриваются пути влияния на сочетанную агрегацию и разворачивание последующего каскада реакций через оба участника взаимодействия: как на тромбоциты, так и на лейкоциты. Причем среди возможных путей влияния на лейкоциты рассматриваются как аннексин-подобные пептиды, так и стимулируемый ацетилсалициловой кислотой синтез липоксина A₄ [24].

Выявлены и другие пути активации тромбоцитов и межклеточного взаимодействия. Отмечается усиление экспрессии рецептора нуклеотид-связывающего домена олигомеризации 2 (NOD2) на тромбоцитах, который активирует тромбоциты и повышает их агрегационный ответ, обеспечивая разворачивание воспалительной реакции. Zhang S. и соавт. оценили состояние NOD-подобных рецепторов в тромбоцитах, которые, по мнению авторов, связывают тромбоцитарные события и воспаление [32]. Роль конкретного лейкоцитарного подтипа - DCs, классического антигена, представляющего клетки нашего организма - в последнее время детально обсуждается в контексте развития атеросклероза и, что интересно, тромбоциты взаимодействуют с DCs. GPIb-Mac-1 взаимодействие может быть интересным сигнальным механизмом в контексте межклеточного тромбоцитарного - DC-лейкоцитарного взаимодействия в обеспечении развития атерогенеза [33, 34]. Данный факт имеет особое значение поскольку, предположительно, DCs играет важную роль на различных этапах атерогенеза [35].

Выявлено, что внутри атеросклеротической бляшки тромбоциты могут длительное время оставаться активированными для обеспечения продукции провоспалительного IL-1 β [36].

Недавнее исследование выявило новые аспекты участия тромбоцитов в атерогенезе. Shen M.-Y. с соавт. (2016) выявили, что наиболее электроотрицательная и атерогенная субфракция L5 липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), вызывает активацию тромбоцитов. Исследователи предположили, что плазменные уровни L5 увеличиваются у пациентов с острым ишемическим инсультом и изучили, может

ли лектин-подобный рецептор окисленных ЛПНП-1 (LOX-1), рецептор для L5 на эндотелиальных клетках и тромбоцитах, играть критическую роль в развитии инсульта. Поскольку амилоид b стимулирует агрегацию тромбоцитов, функция субфракции L5 и амилоида b была исследована синергически для активации протромботических путей, приводящих к инсульту. Уровни плазменной субфракции L5, сывороточного амилоида b и экспрессия тромбоцитарного LOX-1 были достоверно выше у пациентов с острым ишемическим инсультом, чем в контрольной группе без метаболического синдрома ($P < 0.01$). Параллельное исследование проводилось на животных. Мышей подвергали очаговой ишемии головного мозга, введение субфракции L5 привело к увеличению объемов инфаркта. Дефицит или нейтрализация LOX-1 снижали объем инфаркта в три раза после очаговой церебральной ишемизации мышей, что иллюстрировало важность LOX-1 в развитии инсульта. У человеческих тромбоцитов субфракция L5, но не L1 (наименее электроотрицательная субфракция ЛНП) индуцирует ответ на амилоид b через IкВ киназу 2 (IKK2). Кроме того, субфракция L51 + амилоид b синергически индуцируют активацию гликопротеинового рецептора IIb / IIIa; фосфорилирование IKK2, IкBa, p65 и c-Jun N-терминальной киназы 1 и агрегацию тромбоцитов. Эти эффекты блокировались путем ингибирования IKK2, LOX-1 или нуклеарного фактора-кВ (NF-кВ). Полученные данные свидетельствуют о том, через взаимодействие LOX-1 и атерогенной субфракции L5 липопротеинов низкой плотности потенцируется опосредованная амилоидом b активации тромбоцитов, агрегация тромбоцитов и гемостаз посредством сигнализации через IKK2/NF-кВ. Повышение субфракции L5 липопротеинов низкой плотности может быть фактором риска развития церебрального атеротромбоза. Снижение уровня LOX-1 и ингибирование IKK2 может быть новой антитромботической стратегией [37].

Неизменным вниманием исследователей пользуются интегрины (гетеродимерные (α/β) мембранные протеины), играющие фундаментальную роль во многих биологических процессах, например, клеточной адгезии и агрегации. В молекулярных механизмах, которые регулируют активацию интегринов, открываются новые аспекты. В. Xiang и соавт. (2015) исследовали уровень экспрессии VPS33B, члена семейства Sec1/Munc18, который непосредственно связывается с β субъединицей интегрин. Выявлено, что везикулярные комплексы, содержащие VPS33B, являются новым классом модификаторов функции интегрин. Уровень агрегации тромбоцитов и секреции АТФ в ответ на низкие дозы агонистов был снижен у мышей с низкой экспрессией VPS33B, α IIb β 3-опосредованный эндоцитоз фибриногена также был дефектным. Авторы предполагают, что выявленные механизмы

могут быть значимы для развития ряда заболеваний, в том числе, атерогенеза [38].

В последних исследованиях указывается на возможное участие метаболитов, триметиламинооксида, в активации тромбоцитов и развитии атеросклероза. Триметиламин синтезируется из карнитина и холина в кишечнике микрофлорой, характерной для людей, придерживающихся мясной диеты. Поступая из кишечника в печень, триметиламин окисляется до триметилоксида, участвующего в развитии атеросклероза и являющегося кофактором активации тромбоцитов. На фоне ТМАО усиливается агрегационный ответ тромбоцитов на различные виды индукторов за счет усиления внутриклеточного высвобождения ионов кальция [39].

ТРОМБОЦИТЫ В СИСТЕМЕ КОМПЛЕМЕНТА И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Система комплемента, часть врожденного иммунного ответа, участвует в развитии атеросклероза. Этот каскад растворимых белков плазмы является филогенетически очень старой частью наследственной иммунной системы [40]. Активация комплемента имеет важное значение для воспалительных состояний, связанных с повреждением сосуда [41, 42]. Интересно, что тромбоциты, экспрессируют ряд рецепторов комплемента, относящихся к функции тромбоцитов и их взаимодействию с микроокружением [43-45]. Несколько компонентов комплемента может быть связано с поверхностью тромбоцитов [46, 47]. Установлено, что экспрессия комплементарных анафилатоксиновых рецепторов на тромбоцитах продемонстрировала сильную и положительную корреляцию с тромбоцитарной активацией маркеров, таких как P-селектин у пациентов с атеросклерозом [48]. В дальнейших исследованиях придется оценивать значимость этой ассоциации.

Системы свертывания крови при атеросклеротической прогрессии бляшки

Исследователями был обнаружен локальный синтез нескольких функционально активных белков свертывания, что наводит на мысль об активной, базирующейся на клетках, коагуляционной системе, участвующей в процессе атерогенеза. На роль этих белков свертывающей системы в атерогенезе указывает увеличение продукции тромбина при ранних атеросклеротических изменениях по сравнению с распространенными атеросклеротическими поражениями [49]. Эти выводы подтверждаются экспериментальными данными [50] и клиническими исследованиями, которые показывают, что увеличение эхогенности бляшек (более волокнистая структура), а не эхоплотности бляшки (высокое содержание липидов, повышенное содержание воспалительных клеток и более тонкие волокнистые покрывки) связано с образованием тромбина в плазме у пациентов

со стенозом сонной артерии [51]. Обилие факторов свертывания крови при раннем атеросклеротическом поражении сосудов и локальное образование тромбина или фибрина может быть связано с первичными защитными механизмами, направленными против сосудистых повреждений. Тем не менее, постоянное воспалительное окружение в артериальной стенке, частично поддерживаемое за счет формирования фибринового вала, может сохранять локальное образование тромбина, что создает порочный круг, способствуя формированию внутрибляшечных тромбов [52, 53] и, таким образом, в конечном счете, приводит к нестабильности бляшки.

РАЗРЫВ БЛЯШКИ

На более поздних стадиях, атеросклеротическая ядро становится гипоксичным, индуцируя внешний рост *vasa vasorum* из адвентиции в направлении интимы [54, 55]. Как следствие, образуются хрупкие и негерметичные сосуды, что способствует дальнейшему вторжению иммунных клеток и высвобождению растворимых факторов в окружающую атеросклеротическую ткань [56, 57]. Кроме того, попавшие в бляшку эритроциты высвобождают гемоглобин и железо [58]. Эти механизмы, в конечном счете, могут привести к дестабилизации бляшки [59]. Пеннистые клетки производят тканевой фактор [60], и, как только обнажается тромбогенное липидное ядро, инициируется образование фибрина [61–63]. Параллельно с этим, активируются тромбоциты и каскад коагуляции [64, 65]. Разрыв бляшки в области тонкой волокнистой покрышки является заключительным событием, таким образом, атеросклероз вызывает острые сосудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда или инсульт [66–70].

КЛИНИЧЕСКАЯ АКТУАЛЬНОСТЬ

Тот факт, что воспаление играет ключевую роль в основных этапах атеросклероза [58, 71], все больше подтверждается клинической практикой. В соответствии с этой гипотезой предприняты два текущих исследования – исследование CANTOS, начатого в 2011 г. [72] и CIRT [73], изучающие иммуносупрессанты для лечения атеросклероза. Ингибирование стимулируемого тромбоцитами воспаления может уже быть повседневной клинической практикой при рассмотрении вопроса об использовании аспирина для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [74]. Как необратимый ингибитор фермента циклооксигеназы, аспирин является умеренным ингибитором функции тромбоцитов [75]. Несмотря на широкое применение, роль аспирина в профилактике атеросклероза и заболеваний, связанных с атеросклерозом, еще находится в стадии обсуждения [74]. Существуют материалы экспериментальных исследований, что аспирин способен ингибировать инициацию [76] и даже прогресси-

вание экспериментального атеросклероза [77] через его влияние на синтез простагландинов и с помощью других механизмов, таких как модуляция синтеза NO эндотелием [78], сигнализация NFκB [79], СРБ, или растворимый лиганд CD40 (sCD40L) [80]. Аспирин даже в малых дозах может продуцировать липоксин, ингибирующий нейтрофил – тромбоцитарное взаимодействие и воспалительную реакцию [81].

Клинические исследования по вопросам использования аспирина для первичной профилактики атеросклероза дали неоднозначные результаты [в недавнем обзоре Gaziano и Greenland [74]. Крупное исследование, проведенное в японской популяции старше 60 лет, не смогло продемонстрировать пользы терапии низкими дозами аспирина [82, 83]. Среди японцев выше потребление омега-3, 6 полиненасыщенных жирных кислот и повышен риск кровоточивости. У пациентов с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний необходимо тщательно взвесить использование аспирина из-за риска кровотечений или даже геморрагического инсульта на фоне применения аспирина [74]. Эффективность первичной профилактики аспирином невысока, поскольку позитивный эффект от предотвращенных эпизодов инфаркта миокарда и ишемического инсульта частично компенсирован развитием больших и малых геморрагических осложнений. Слабая чувствительность существующих лабораторных систем диагностики обусловлена недоучетом межклеточных взаимодействий и использованием нефизиологичных условий в анализаторах агрегации. Необходимость создания эффективной лабораторной системы неоднократно подчеркивается в действующих руководствах (2015 ESC Guidelines, Роль тестирования функциональной активности 2014). Использование лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации существенно расширяет возможности диагностики состояний высокого риска геморрагических осложнений. Их применение в широкой практике позволит повысить эффективность первичной профилактики атеротромбоза. В настоящее время тестирование подобной системы проводится в Новосибирске [84].

Для антагониста АДФ-рецепторов клопидогреля также есть информация о его эффекте при атеросклерозе. В моделях на животных клопидогрел показал замедление воспалительного прогрессирования атеросклероза [85, 86]. Клопидогрел снижает активацию тромбоцитов, что уменьшая экспрессию Р-селектина и других воспалительных маркеров [87], в то время как другие исследователи подчеркивают, что биохимические воспалительные маркеры, такие как вч-СРБ, не реагируют [88, 89]. С другой стороны, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов более эффективно тормозится клопидогрелем по сравнению с аспирином [90, 91]. В противоположность этому, другая группа исследователей сообщила,

что при терапии с клопидогрелем экспрессия некоторых воспалительных хемокинов может быть даже увеличена в мононуклеарах периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца [92]. На тромбоцитарной поверхности ряд воспалительных рецепторов, таких как CXCL4, CCL5, CD40 лиганд, PSGL-1 [93], может представлять собой потенциальные мишени для новых терапевтических подходов. Возможно оценить перспективы влияния на активирующий тромбоциты фактор (PAF) [94] или аннексин А5 [95]. Существуют доказательства участия рецепторов комплемента в атеросклерозе [96, 97]. Этот класс рецепторов участвует в большом числе воспалительных процессов [40] и также экспрессируется на тромбоцитах [43-45]. Есть целый ряд соединений, ориентированных на различные части системы комплемента, которые находятся на разных стадиях клинических испытаний при таких патологиях, как возрастная дегенерация желтого пятна или врожденный ангионевротический отек [98, 99]. Некоторые из них даже зарекомендовали себя в качестве первой линии терапии, такие как экулизумаб при пароксизмальной ночной гемоглобинурии [100, 101]. Заманчиво предположить, что эти соединения могут быть также оценены для воздействий при атеросклерозе.

Воспаление может быть причиной возникновения резистентности к терапии антиагрегантами [102].

Изучение межклеточных взаимодействий при атеротромбозе, ишемической болезни сердца позволило создать новые диагностические возможности. Исследование лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации отражает клиническую и лабораторную картину атеротромбоза при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, позволяя прогнозировать развитие осложнений [84]. Сочетание с показателями гемостаза (тромбообразования, фибринолиза, антитромбиновой активности) позволяет индивидуализировать как антитромбоцитарную, так и противовоспалительную терапию при атеротромбозе.

Появились данные о существенной роли тромбоцитарно-моноцитарного взаимодействия в развитии хронической сосудистой недостаточности [103]. При развитии сердечной недостаточности отмечается увеличение количества активных циркулирующих моноцитов и моноцитарно-тромбоцитарная агрегатов, избыточная секреция провоспалительных субстанций, предрасполагающих к развитию фиброза миокарда. Выявление новых данных предполагает коррекцию подходов к терапии развивающейся сердечной недостаточности.

ТКАНЕВЫЙ ФАКТОР, ВНЕШНИЙ ПУТЬ

Тканевой фактор - это трансмембранный класс II цитокиновый рецептор, который считается основным физиологическим триггером каскада коагуляции [8]. Тканевой фактор также физиологически

необходим для развития сосудов. У мышей дефицит тканевого фактора связан с высокой частотой эмбриональной смерти и нарушением целостности сосудов. Тканевой фактор дифференцированно распределен между различными типами клеток сосудистой стенки. В физиологических условиях в нормальных кровеносных сосудах внутренняя эндотелиальная выстилка не экспрессирует тканевой фактор, в то время как окружающие слои, состоящие из VSMCs, адвентиция, фибробластов и перицитов, показывают интенсивный синтез тканевого фактора. Эта специфическая сосудистая локализация тканевого фактора, также упоминаемая как гемостатическая оболочка, вероятно, обуславливает его роль в предотвращении кровотечения после травмы [104].

В ходе атеросклеротического поражения тканевой фактор преимущественно локализован на макрофагах, VSMCs и пенистых клетках, сорбируясь в некротическом ядре [49, 105-107]. Активность тканевого фактора значительно выше при поражениях у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда, чем у больных со стабильной формой кардиоваскулярной болезни [108-110], подтверждающая роль этого белка коагуляции в тромбогенности бляшки.

Фактор VII также внепеченочно экспрессируется в пределах нормальных и атеросклеротических сосудов и локализован с тканевым фактором на макрофагах и VSMCs [49]. Помимо своих коагуляционных свойств, комплекс TF-FVIIa, является многофункциональным со способностью продвижения сигнальных клеток, транскрипции генов и последующего синтеза белка. PAR-2 активация имеет важное значение в опосредовании TF-FVIIa-индуцированной сигнализации. Последняя может участвовать в нескольких проатерогенных процессах, такие как моноцитарный и фибробластный хемотаксис, воспаление, VSMC миграция и пролиферация (ремоделирование сосудов), ангиогенез (вклад в дестабилизацию бляшки), индукция окислительного стресса в макрофагах и апоптоз [111] (рис. 3). Удивительно, но снижение сосудистой экспрессии тканевого фактора не влияет на прогрессирование атеросклероза у трансгенных мышей [112].

Имеется ряд клинических данных о роли TF-FVIIa в прогрессировании атеросклероза. Уровни плазменного антигена тканевого фактора, модулируемые известными полиморфизмами гена тканевого фактора, положительно связаны как с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин [113], так и с увеличением толщины интимы-медии сонной артерии [114], которая считается маркером субклинического атеросклероза.

Аналогичная связь между фактором VII и увеличением толщины интимы-медии было документирована как у здоровых молодых людей, так и у пациентов с заболеванием периферических артерий [115, 116].

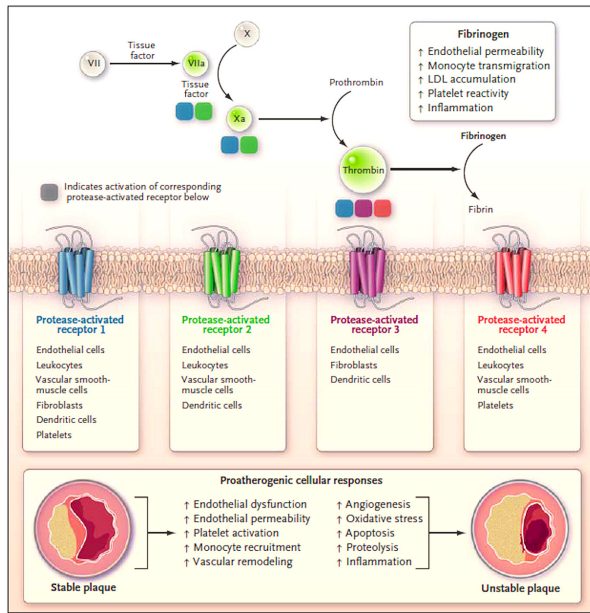


Рисунок 3. Негемостатические действия, инициированные посредством тканевого фактора и общих путей активации, в фенотипической модуляции артериальной стенки.

ОБЩИЙ ПУТЬ КОАГУЛЯЦИИ ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ФАКТОР XA

После активации фактор Ха инициирует внутриклеточную сигнализацию в различных типах клеток сердечно-сосудистой системы, преимущественно через посредство PAR-2 или, в составе тройного комплекса с TF-FVIIa, через как PAR-1, так и PAR-2 [18]. PAR-1, PAR-2 или оба присутствуют в избытке на поверхности эндотелиальных клеток, лейкоцитов, VSMCs, фибробластов и дендритных клеток. Фактор Ха-зависимая, PAR-опосредованная сигнализация способствует продукции провоспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкина-6, интерлейкина-8 и хемокина (C-C повтор) лиганда 2 (CCL2) и экспрессии молекул клеточной адгезии, в том числе E-селектина, внутриклеточных молекул адгезии 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), вместе с тканевым фактором активации регуляции, VSMC пролиферации и высвобождением факторов роста (фактор роста эндотелия сосудов, тромбоцитарный фактор роста и трансформирующий фактор роста β) [18]. Все это может способствовать прогрессии атеросклеротической бляшки, включая воспаление, лейкоцитарную трансмиграцию, рестеноз и ангиогенез (рис. 3). Следует отметить, что сосудистое ремоделирование и формирование неоинтимы снижались при целевой доставке неспецифического ингибитора фактора Ха (гепарин и низкомолекулярные гепарины), соединенного с антифибриновым антителом [117].

ТРОМБИН

Тромбин является уникальной сериновой протеазой, которая является ключевой в коагуляции и так-

же может проявлять различные действия в отношении других систем (например, иммунной, нервной, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата). Регулируя посредством взаимодействия и протеолитической активации своих прямых клеточных мишеней (PAR-1, 3 и 4) [118, 119], тромбин переплетается с регулированием сосудистой физиологии и патофизиологии [120] (Рис. 3). Тромбин является примером многогранной молекулы с обширным перечнем физиологических свойств. При связывания с тромбомодулином тромбин способствует превращению протеина С в активированный протеин С, мощный антикоагулянт и противовоспалительную молекулу. Кроме того, тромбин может уменьшить высвобождение интерлейкина-12 и способствовать активации регуляции интерлейкина-10 в моноцитах, тем самым вызывая иммуносупрессивное и противовоспалительное действия. Тромбин может также играть определенную роль в нормальной вазомоторной регуляции [19].

Эндотелиальной распад тромбомодулина в процессе атерогенеза может позволить тромбину потенцировать атерогенных процессы, такие как эндотелиальная дисфункция и разрушение барьера, оксидативный стресс, апоптоз, воспаление (повышенная экспрессия цитокинов или хемокинов), активация тромбоцитов и лейкоцитов, стимуляция лейкоцитов, миграции и пролиферации VSMCs, ангиогенеза, что предполагает важную роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы [19]. Тромбин, фактор Ха, фактор XIa, фактор IXa, и плазмина также проявляют ферментативную активность для расщепления белков комплемента C3 и C5 в их активные формы [121]. Как известно, протеины C3 и C5 индуцируют воспаление и хемотаксис воспалительных клеток. Атеросклеротические поражения коронарных артерий человека стимулируют экспрессию анафилатоксиновых рецепторов C3aR и C5aR по сравнению со здоровыми сосудами, преимущественно локализуясь на макрофагах, но также на эндотелиальных, VSMCs интимы, T-клетках и тучных клетках. В целом, эти данные устанавливают новый механизм взаимодействия между процессами коагуляции и воспаления при атеросклерозе.

Назначение тромбин-специфических ингибиторов уменьшает рестеноз у кроликов с атеросклерозом после ангиопластики [122, 123]. Другая часть доказательств значимости этих эффектов *in vivo* относится к исследованиям, которые показали, что прямой ингибитор тромбина мелагатран уменьшает прогрессирование атеросклероза у мышей с выключенным геном аполипопротеина E и обеспечивает стабильность бляшки посредством ингибирования провоспалительных факторов транскрипции и ослабления синтеза матриксных металлопротеиназ [124]. Кроме того, мыши с комбинированным дефицитом фактора

VIII и аполипопротеина E имели значительно меньшее развитие атеросклеротического поражения, чем у контрольных мышей, несмотря на наличие более выраженной гиперлипидемии [125]. В противоположность этому, в исследованиях на мышах было продемонстрировано, что гиперкоагуляция связана с прогрессированием атеросклероза, показывая, что гомозиготность по фактору V Лейдена, известная протромботическая мутация, способствует атерогенезу [126].

Тем не менее, недавнее исследование показало увеличение размера атеросклеротических бляшек у прокагулянтных мышей, подтверждая, что состояние гиперкоагуляции способствует более стабильному фенотипу бляшки [50].

В целом, эти результаты показывают, что гемостаз оказывает различное влияние на сосудистую сеть и, посредством действия различных регуляторов, может, в конечном счете, способствовать определению фенотипа бляшек.

Клинические данные по данному поводу остаются противоречивыми. Несмотря на факт того, что протромботические генетические варианты не были неизменно связаны с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов [113], клинические данные показывают положительную ассоциацию между маркерами образования тромбина и атеросклеротической бляшкой [127, 128]. Низкие уровни фактора VIII не показали атеропротективного эффекта у пациентов с гемофилией [113], в то время как имеются клинические доказательства того, что повышенные уровни фактора VIII способствуют сердечно-сосудистым заболеваниям [129]. В плазме фактор VIII циркулирует в комплексе с фактором фон Виллебранда, который модулирует активность VIII фактора в циркуляторном русле. Так как мыши с дефицитом фактора фон Виллебранда имели значительно меньше атеросклеротических бляшек, чем контрольные мыши, фактор фон Виллебранда также может играть роль в развитии атеросклероза [130]. Существенное количество исследований указывают на непостоянные связи между фактором Виллебранда и сердечно-сосудистыми заболеваниями [113, 129].

ФИБРИНОГЕН, ФИБРИН И ФАКТОР XIII

В клинических исследованиях, были выявлены прочные ассоциации между повышением уровня фибриногена плазмы и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые предполагают гиперфибриногемиию как независимый предиктор сосудистых событий [131]. Кроме того, было четко документировано распределение продуктов деградации фибриногена и фибрина в атеросклеротических повреждениях в процессе прогрессирования заболевания [132, 133]. Повышенные уровни фибриногена плазмы, основного детерминанта количества тром-

бина [134], тесно связаны с повышенной скоростью кальцификации коронарных артерий и увеличением толщины интимы-медиа, показателями раннего атеросклероза [135]. С клеточной и молекулярной точки зрения, фибриноген может повлиять на фенотип бляшки через несколько различных механизмов: способствуя проницаемости эндотелиальных клеток, посредством внеклеточного накопления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и образования пенных клеток; индуцируя миграцию моноцитов и VSMCs; увеличивая реактивность или агрегацию тромбоцитов; и способствуя повышению воспаления [136] (рис. 3).

Исследования на животных показали отличные результаты в отношении роли фибриногена при атеросклерозе, при этом ряд работ, продемонстрировал, что дефицит фибриногена у трансгенных мышей ассоциируется с ускоренным атерогенезом в тромбин-зависимой форме [137]. Другие исследования показали, что дефицит фибриногена не является необходимым условием для развития продвинутых атеросклеротических бляшек [138].

Увеличение плазменных уровней фрагментов D-димера также связано с повышенным воспалением и увеличение случаев сердечно-сосудистых заболеваний, этот показатель считается биомаркером атеротромбоза [139]. Тем не менее, влияние деградации продуктов фибрина на фенотип сосудистой стенки менее ясно. Результаты одного из исследований предполагают, что D-димеры стимулируют проатерогенный фенотип в моноцитах человека [140]. Другие авторы показали, что оба фрагмента D и E могут предотвратить распространение VSMCs *in vitro* [141].

И, наконец, фактор свертывания крови XIII также может быть связан с атерогенезом. Фактор XIII не только поперечно сшивает цепи фибрина в фибрин при активации, что способствует стабильности свертывания, но и, по-видимому, способствует формированию гиперактивных димеров рецепторов ангиотензина II 1 типа, таким образом, приводя к хронической сенсibilизации циркулирующих моноцитов и ухудшая течение атеросклероза [142].

КОНТАКТНАЯ АКТИВАЦИЯ, ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ

Путь контактной активации считается несущественным для гемостаза *in vivo* (рис. 1с и рис. 4). Тем не менее, он может быть вовлечен в патогенез артериального тромбоза [14]. Хотя экспериментальные данные ясно показали, что мыши с дефицитом фактора XII защищены от артериального тромбоза и инсульта [14], в нескольких эпидемиологических исследованиях данные об ассоциации между фактором XII и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у человека противоречивы [143-145]. Хотя в данной области необходимы дополнительные исследования, потенциальную терапевтическую мишень представляет собой фармакологическое ингибирование акти-

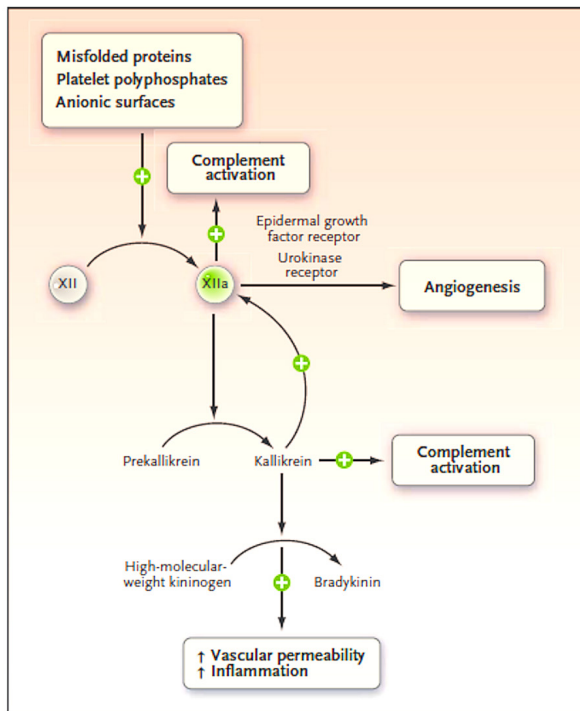


Рисунок 4. Путь контактной активации и его провоспалительные и проангиогенные свойства.

вазии фактора XII [146, 147], принимая во внимание, что наследственный дефицит фактора XII не связан с нарушениями гемостаза или другими патологическими состояниями.

На молекулярном уровне фактор XII влияет на различные процессы, в основном, через плазменную калликреин-кининовую систему [148]. Фактор XII-опосредованное образование брадикинина не только регулирует вазодилатацию и проницаемость сосудов, но также вызывает активацию комплемента и фибринолитических систем, активируя компоненты C3 и C5 и облегчая синтез тканевого активатора плазминогена из эндотелиальных клеток, в то время как калликреин активирует урокиназо-подобный активатор плазминогена и плазминоген. Тромбоцитарные неорганические полифосфаты [149] и деформированные (неправильно свернутые) протеины, которые находятся в большом количестве в атеросклеротических артериях [150], могут также активировать фактор XII, что приводит к образованию калликреина, не вызывая коагуляции [151].

Уровни тканевого калликреина и плазменного прекалликреина ассоциированы с тяжестью сердечно-сосудистых заболеваний [152, 153] и имеют решающее значение в процессе сосудистой репарации [154]. Учитывая проангиогенную и провоспалительную природу фактора XII [155] и плазменной калликреин-кининовой системы, хроническая стимуляция этих ответов

может способствовать с течением времени развитию проатерогенного внутриартериального окружения.

АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ ПУТИ В СОСУДИСТОМ ВОСПАЛЕНИИ

Ингибитор пути тканевого фактора (ТФПИ), который широко распространен в здоровых артериальных сосудах, как правило, избыточно экспрессируется при атеросклеротических повреждениях [156] (Рис. 5а). Хотя ТФПИ экспрессируется на эндотелиальных клетках, VSMCs и макрофагах в фиброзной покрывке и краевых участках бляшек, он также солюкализуется с тканевым фактором и ослабляет его активность в атеросклеротических повреждениях [49, 157, 158].

Эти данные предполагают роль ТФПИ не только в регулировании прокоагулянтной активности тканевого фактора, но и в контроле тканевой фактор-индуцированной проатерогенной сигнализации. Назначение рекомбинантного ТФПИ уменьшало степень воспаления и смерти в животных моделях за счет уменьшения экспрессии фактора некроза опухоли α (TNF- α), хемокинов и миелопероксидазы [159].

Кроме того, ТФПИ является мощным ингибитором матричных металлопротеиназ, которые считаются «ключевыми игроками» в процессах дестабилизации бляшки и развитии атеротромботических осложнений. Снижение экспрессии ТФПИ было связано с усилением регуляции синтеза матричных металлопротеиназ в бляшках с уязвимым фенотипом. Более того, у мышей ТФПИ имеет замедленную эндотелиальную миграцию и ангиогенез. В нескольких исследованиях на животных показано, что ТФПИ ослабляет гиперплазию неointимы и стенозирование, но также подавляет высвобождение проатерогенных тромбоцитарных факторов роста ВВ, CCL2 и матриксной металлопротеиназы 2 [160-163].

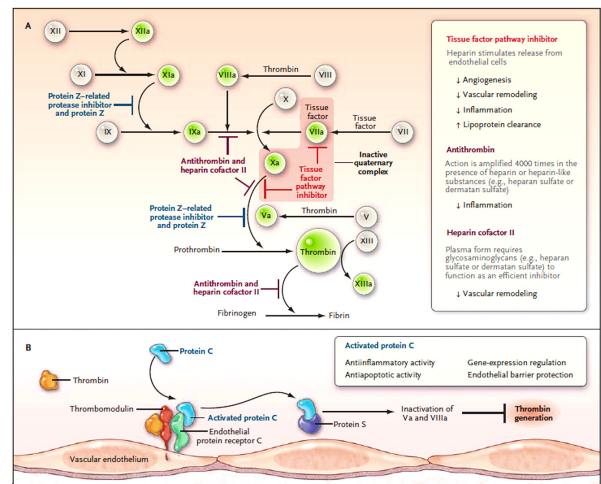


Рисунок 5. Антикоагулянтные пути и их негемостатические особенности.

В соответствии с этими данными, TFPI-дефицитные мыши имеют значительно больше атеросклеротических бляшек, чем контрольные [164], в то время как направленная на сосуды избыточная экспрессия TFPI, по-видимому, регулирует клиренс липопротеинов и временно понижает плазменные уровни холестерина, а также уменьшает развитие атеросклеротических бляшек [165].

Клинические данные позволяют предположить, что плазменный TFPI является маркером эндотелиальной дисфункции; высокие уровни свободного и общего TFPI связаны с повышением атеросклеротической нагрузки и кальцификацией коронарных артерий [166, 167], тогда как низкие уровни общего TFPI связаны с повышенным риском атеротромбоза [168, 169].

В дополнение к своим антикоагулянтным свойствам, каскад реакций с участием протеина С известен его защитным воздействием на сосудистые профили экспрессии генов с участием антиапоптотических и противовоспалительных реакций, а также его стабилизирующим действием на эндотелиальный барьер (рис. 5b) [170].

Исследования атеросклероза показали существенное снижение регуляции локальной экспрессии рецептора эндотелиального протеина С и тромбомодулина в атеросклеротических сосудах, что предполагает нарушенную активацию протеина С и, следовательно, сниженный антиатерогенный ответ.

Несколько механизмов могут быть причинами ослабления антикоагулянтного эффекта протеина С внутри атеросклеротической бляшки. К ним относятся повышенное выделение тромбомодулина из дисфункционального эндотелия, обилие LDL холестеринных депозитов и локальное воспаление в пределах артериальной стенки.

Было показано, что повышенная экспрессия тромбомодулина ограничивает формирование неинтимы у кроликов [171], в то время как генетическое нарушение протеин С-активирующей кофакторной функции тромбомодулина, приводящее к снижению образования активированного протеина С, ассоциируется с повышенной атеросклеротической нагрузкой у мышей [50].

Детерминанты растворимых уровней тромбомодулина у пациентов с атеросклерозом понятны. Результаты различных клинических исследований, которые изучали взаимосвязь между тромбомодулином и степенью атеросклеротического «бремени», противоречивы [172-176].

У обезьян, прогрессирование атеросклероза связано с нарушением образования активированного протеина С, в то время как диетическая регрессия атеросклероза повышает антикоагулянтный ответ [177]. Мыши с гетерозиготным дефицитом протеина С имели повышенное очаговое артериальное воспаление и

тромбоз, что приводило к увеличению образования неинтимы и локализованного тромбоза [178].

В соответствии с этими выводами, ряд клинических исследования подтвердил статистически значимую связь между низкими уровнями циркулирующего активированного протеина С и большей степенью распространенности или тяжестью атеросклероза [179-181].

Более того, белок S, который был описан в качестве маркера (метки) гемостаза, воспаления и апоптоза, образует комплекс с системой комплемента регулятора C4b-связывающего протеина (C4BP), основного ингибитора классического каскада реакций комплемента, локализуя его на поверхности апоптотических клеток [182] и тем самым способствуя фагоцитарной активности макрофагов [183].

Интересно, что протеин S значительно ингибирует экспрессию макрофагального рецептора и уменьшает поглощение ацетилованного LDL холестерина, опосредованное этим рецептором, что приводит к снижению внутриклеточного липидного содержания в макрофагах [184]. Эти действия, в основном, относятся к способности протеина S связываться и вызывать фосфорилирование Met рецептора тирозинкиназы.

Кроме того, протеин S играет определенную роль в защите целостности гематоэнцефалического барьера [185]. Экспрессия протеина S снижается в пределах атеросклеротических бляшек, полученных от пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с образцами от пациентов со стабильной стенокардией [186]. Наследственный дефицит обоих протеинов С и S был связан с увеличением числа случаев артериальных тромбозов [187] и заболеваний периферических артерий (рис. 5B) [188, 189-195].

Как показано в части А, антитромбин представляет собой сериновую протеазу, которая ингибирует ключевые ферменты свертывания, такие как тромбин, фактор Ха, и фактор IXa. Его действие усиливается более, чем в 4000 раз, в присутствии гепарина или гепарин-подобных веществ, таких как гепаран сульфат - протеогликан. Антитромбин обладает выраженными противовоспалительными эффектами [159], что видно по увеличению высвобождения простаглицлина и уменьшению регуляции ядерного фактора κB, который, как известно, имеет множество провоспалительных реакций. Аналогичные эффекты были обнаружены после назначения прямых синтетических ингибиторов тромбина, что способствовало стабильности бляшки *in vivo* [124]. Антитромбин снижает приток лейкоцитов во время воспаления, что дает понять о наличии другой потенциальной атеропротективной роли. Гепарин также стимулирует высвобождение из эндотелиальных клеток ингибитора тканевого фактора, который затем связывается с фактором Ха и комплексом TF-FVIIa с образованием

неактивного четвертичного комплекса, проявляя тем самым множество антиатерогенных функций.

Как антитромбин, гепариновый кофактор II обладает способностью инактивировать тромбин, фактор Ха и фактор IXa, в то время как плазменная форма гепаринового кофактора II в отсутствие гликозаминогликанов (например, гепаран сульфата и дерматан сульфата) является неэффективным ингибитором. Гепариновый кофактор II участвует как в ремоделировании сосудов, так и в атерогенезе. Мыши, дефицитные по гепариновому кофактору II, демонстрировали повышенную гиперплазию интимы после сосудистых повреждений [189]. У таких мышей наблюдали повышенное образование неоинтимы и активацию атерогенеза, по сравнению с контрольными мышами. Однако, результаты, полученные в клинических исследованиях, оказались противоречивыми: в некоторых из них выявлено, что гепариновый кофактор II является убедительным прогностическим маркером против атеросклероза [190, 191]; по данным другого исследования оказалось, что его присутствие не является прогностическим [192].

Протеин Z является кофактором другого белка, названного протеин Z-связанным ингибитором протеазы, который ингибирует факторы Ха и XIa в каскаде коагуляции. Хотя роли протеина Z и протеин Z-связанного ингибитора протеазы в воспалении и возникновении атеросклероза плохо изучены, ряд клинических исследований показал достоверную обратную зависимость между уровнями этих протеинов и клинической тяжестью атеросклероза [193-195].

Как показано в части В, физиологически тромбин ведет себя так же, как молекула антикоагулянта. Связываясь с рецептором эндотелиального протеина С, протеин С превращается в активированный протеин С путем активации комплекса, образованного между тромбином и тромбомодулином. Этот процесс сопровождается диссоциацией активированного протеина С от эндотелиального рецептора протеина С и образованием комплекса между активированным протеином С и протеином S. Последнее позволяет инактивировать факторы Va и VIIIa, что ограничивает дальнейшее образование тромбина.

Серые круги указывают на неактивную форму белка коагуляции, и зеленые круги указывают на активную форму.

ПЕРСПЕКТИВЫ

Накопленные данные позволяют предложить, что система гемостаза является частью воспалительного ответа, подчеркивая роль обеих систем в патогенезе многих сложных заболеваний, в том числе, атеротромбоза. Интересно, что многочисленные исследования на животных также документально подтверждают, что система гемостаза тесно связана с патофизиологией атерогенеза.

В настоящее время понятие нестабильной бляшки предполагает, что повторные микроразрывы бляшки, за которыми следует субклинический тромбоз, имеют существенное или решающее значение для роста бляшки и ее нестабильности [196-198]. В соответствии с этими выводами, гистопатологические исследования показали, что две трети коронарных тромбов, полученных от внезапно умерших от сердечно-сосудистых причин пациентов, находились в поздних стадиях созревания. Это предполагает, что тромбы могут существовать длительное время до возникновения разрыва [52, 53]. Кроме того, современное понимание атеротромбоза развивалось, устанавливая новые роли системы гемостаза, за пределами тромбоза.

Антитромботическая терапия с использованием антитромбоцитарных препаратов или антикоагулянтов является ключевой в профилактике атеротромбоза в различных клинических ситуациях [199-202]. Роль антитромбоцитарной терапии во вторичной профилактике больше не подвергается сомнению, учитывая несомненный общий эффект от таких лекарственных препаратов, как аспирин [203]. Мета-анализ исследований по первичной профилактике показал, что использование аспирина связано с уменьшением примерно на 30% риска развития инфаркта миокарда, с более умеренным воздействием на риск инсульта [204]. Кроме антитромбоцитарных действий аспирина, эффективность этого препарата может быть частично обусловлена его противовоспалительными эффектами [205-207]. Трудно проанализировать вклад тромбоцитов в любой из этих противовоспалительных эффектов аспирина. Сообщалось о противовоспалительных и антисклеротических эффектах более селективных антиагрегантов, в том числе клопидогреля, прасугреля и тикагрелора, которые нацелены на тромбоцитарные рецепторы, что приводит к нарушению активации тромбоцитов [208]. Тем не менее, клинические испытания ингибиторов тромбоцитов для профилактики прогрессирования атеросклероза не показали уменьшения развития бляшек любой степени стабильности [209].

В течение многих лет, оральные антикоагулянты используются при наличии краткосрочных и долгосрочных показаний. Исследования гепарина и антагонистов витамина К показали, что кратковременное применение этих препаратов, вероятно, не оказывает существенного влияния на развитие хронических расстройств, таких как атеросклероз [210, 211]. Несмотря на то, что долгосрочный прием антагонистов витамина К не давал никаких видимых эффектов ангиографического прогрессирования у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, дополнительный период наблюдения в течение 3-х лет после прекращения терапии показал значительное снижение на 35% общей смертности в группе

пациентов, принимавших варфарин [212]. Учитывая выраженные эффекты по снижению риска тромботических сердечно-сосудистых исходов, можно было бы порассуждать, что этот эффект, по меньшей мере, частично опосредуется эффектами антагонистов витамина К на фенотип, а не размер бляшки. В то же время, главный сосудистый побочный эффект длительного приема этих препаратов состоит в ускорении кальцификации. Этот эффект реализуется в основном за счет прямого ингибирования других витамин К-зависимых протеинов в стенке сосуда, в том числе, матричного Gla протеина. Не известно, проявятся ли какие-либо дополнительные эффекты ингибирования образования тромбина [213, 214].

Роль системы гемостаза при атеросклерозе в организме человека требует дальнейшего изучения. Лишь небольшое число молекул, относящихся к гемостазу, являются мишенью существующих лекарств. По мере разработки более конкретных вмешательств могут возникнуть новые терапевтические направления и подходы. С накоплением опыта широкого применения новых пероральных антикоагулянтов (например, прямых ингибиторов фактора Ха и тромбина) [215, 216], которые являются небольшими молекулами, способными получить доступ к стенке сосуда, будет возможно документировать эффекты этих препаратов на образование и, особенно, на стабильность бляшки. Хотя ингибирование тромбина [124] и протромботического состояния [50] предполагаются в качестве обеспечения стабильности бляшки у атерогенных мышей, «чистые» эффекты в организме человека, если таковые имеются, являются непредсказуемыми.

Система гемостаза участвует в процессах воспаления как неотъемлемая его часть. Лейкоциты наряду с тромбоцитами обеспечивают развитие наиболее ранних реакций первичного гемостаза – активацию клеток крови и эндотелия сосудистой стенки, повышенную проницаемость эндотелиального барьера, воспалительную реакцию, формирование первичного клеточного (тромбоцитарного) тромба.

Сочетанная оценка лейкоцитарно-тромбоцитарных реакций отражает клиническую и лабораторную картину атеротромбоза при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. Это позволяет индивидуализировать как антитромбоцитарную, так и противовоспалительную терапию при атеротромбозе. Учитывая то, что патогенез атеросклероза включает значительную часть компонентов, дублирующие звенья патогенеза и механизмы обратной связи, в настоящий момент наиболее эффективен индивидуальный подбор терапии с оценкой эффективности, чем использование мощных антитромботических средств с обилием геморрагических осложнений.

Подавление реакций гемостаза и воспалительного процесса на ранних этапах атерогенеза уже используется для первичной профилактики атеротромбоза

(ИБС) малыми дозами аспирина. Эффективность первичной профилактики аспирином невысока, поскольку позитивный эффект от предотвращенных эпизодов инфаркта миокарда и ишемического инсульта в определенной мере нивелируется развившимися геморрагическими осложнениями. Введение исследований межклеточных взаимодействий позволит создать систему оценки риска геморрагических осложнений, позволяющую повысить эффективность первичной профилактики атеротромбоза. Необходимость создания подобной системы неоднократно подчеркивается в действующих руководствах [217, 218].

Использование маркеров воспаления затрудняется невысокой чувствительностью традиционных биохимических показателей воспаления. Примерно в 50% случаев возникновение острого коронарного синдрома не сопровождается заметным повышением содержания в крови С-реактивного белка и других изученных маркеров воспаления [219]. Использование лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации и маркеров гемостаза в качестве маркеров системного воспаления при атеросклерозе демонстрирует высокую чувствительность. Это позволяет расширить возможности первичной и вторичной профилактики атеросклероза [220].

Учет роли тромбоцитарно-моноцитарного взаимодействия в развитии хронической сосудистой недостаточности предполагает уточнение подходов к ее терапии.

Изменение картины атеросклероза, наблюдаемое в последние годы [221], вероятно, связано с увеличением роли эрозии и спонтанной диссекции атеросклеротических бляшек. Снижается частота обострений, обусловленных разрывом богатых липидами бляшек. Это требует введения новых подходов в профилактике атеросклероза, усиление защиты эндотелия [222]. А также ожидается пересмотр роли тромбоцитов и влияния на них при первичной и вторичной профилактике. Ангиопротективная роль тромбоцитов, а также их способность обеспечивать апоптоз [223] недооценены в кардиологии.

ДОПОЛНЕНИЕ (ПОЯСНЕНИЕ К РИСУНКАМ)

Рисунок 1. Часть А показывает адгезию и агрегацию тромбоцитов, при которых атеротромбоз начинается с повреждения эндотелия или разрыва атеросклеротической бляшки. Этот процесс является триггером для скачкообразных нейрогуморальных сосудосуживающих механизмов, которые усиливаются выделением эндотелием таких факторов как эндотелин. Мембранные рецепторы тромбоцитов гликопротеина Ib/IX/V и гликопротеина VI вызывают привязку тромбоцитов к экспонированным тромбогенным субэндотелиальным белкам - фактору фон Виллебранда и коллагену. Кроме того, гликопротеин VI генерирует внутриклеточные сигналы для адгезии

и агрегации тромбоцитов через активацию рецепторов интегрин, таких как гликопротеин Ia/IIa и гликопротеин IIb/IIIa, причем последний также служит в качестве рецептора фибриногена. Эти молекулярные события, в конечном счете, способствуют образованию первичной гемостатической пробки [10].

Часть В показывает тканевой фактор, внешний путь, в котором тканевый фактор, основной триггер коагуляции, подвергается воздействию на месте эрозии бляшки или ее разрыва. Тканевой фактор образует каталитический комплекс с фактором VIIa, который приводит к последующей активации факторов IX и X. В так называемом протромбиназном комплексе активированный фактор X вместе с активированным фактором V способствует последовательному ферментативному расщеплению протромбина, что дает малые количества тромбина [11]. Тромбин является плейотропным, основным ферментом коагуляции [12], который не только превращает фибриноген в фибрин, но и играет существенную роль в активации тромбоцитов и активирует фактор XIII для того, чтобы вызвать полимеризацию фибрина. Это фундаментальный процесс формирования стабильного сгустка, или тромба. Кроме того, за счет поддержки активации положительной обратной связи по отношению к предшествующим факторам V, VIII и XI, тромбин играет решающую роль в усилении и распространения фазы коагуляции. Поверхности активированных тромбоцитов также являются важным катализатором для каскада свертывания. Тромбоциты активно участвуют в процессе свертывания крови путем введения дополнительного количества тканевого фактора, фактора V, фибриногена и фактора XIII в систему, получаемых из различных местных источников (фибриноген и факторы V и XIII хранятся в α гранулах) [13] и облегчения прямой активации фактора XI тромбином и последующей активации фактора IX на поверхности тромбоцитов.

Фактор IXa, образует так называемый tenase комплекс вместе с фактором VIIIa, который усиливает всплеск дополнительного образования тромбина, необходимого при формировании достаточного количества фибрина и герметизации дефекта.

Часть С показывает контактную активацию, внутренний путь, который не считается необходимым для защиты от кровотечения *in vivo*, даже если его компоненты могут быть вовлечены в патогенез артериального тромбоза [14]. Обнажение плазменного прекалликреина, кининогена с высокой молекулярной массой, а также факторов XI и XII к анионным поверхностям [15] приводит к превращению прекалликреина в калликреин, который активирует фактор XII в фактор XIIa, но также расщепляет высокомолекулярный кининоген, что приводит к высвобождению воспалительного медиатора и сосудорасширяющего брадикинина. Фактор XIIa активирует фактор

XI и способствует превращению большого количества прекалликреина в калликреин, тем самым обоюдно усиливая каскад. Эта последовательность протеолитических реакций приводит к активации фактора IX, который в конечном итоге расщепляет фактор X в его активную форму и достигает кульминации в конвергенции обоих путей коагуляции.

Серые круги указывают на неактивную форму белка свертывания крови, и зеленые круги указывают на активную форму.

Рисунок 2. Неповрежденный эндотелий обычно презентует CD39 (экто-АТФаза) и CD73 (экто-5'-нуклеотидаза), которые действуют в тандеме, чтобы вызвать распад протромботических аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и аденозин дифосфата (АДФ) в большей степени в противовоспалительный аденозин, таким образом, предотвращая активацию и агрегацию тромбоцитов. Здоровый эндотелий также секретирует вазодилаторы, такие как простаглицлин и оксид азота, которые обладают мощными антиадгезивными и антиагрегантными эффектами. В последних работах отмечается наличие дополнительных естественных механизмов защиты эндотелия. В частности, частое наличие в популяции лиц с нуклеотидным полиморфизмом С242Т гена p22phox субъединицы НАДФН-оксидазы отрицательно связано с распространением ишемической болезнью сердца и атеросклероза. Выяснилось, что этот генетический вариант сопровождается снижением активации эндотелиальной NADPH-оксидазы 2 (NOX2) и окислительного ответа на стимуляцию эндотелия глюкозой, и индукторами активации, в частности TNF. Таким образом, полиморфизм С242Т гена p22phox представляет собой естественный защитный механизм против воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы и вариант терапевтического превентивного воздействия. В момент активации тромбоциты претерпевают существенные изменения по форме и незамедлительно высвобождают различные аутокринные и паракриновые медиаторы, таких как АДФ, адреналин и тромбоксан А2. В ходе исследований изучение того, как тромбоциты координируют эти весьма различные атерогенных действия, обеспечили более глубокое понимание вовлеченных механизмов. Большое внимание было сосредоточено на цитокино-подобных и хемокиновых системах, таких как CD40-CD40L диады, CCL5 (RANTES) и тромбоцитарный фактор 4 [25, 26]. Тромбоцитарный фактор 4 способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги и подавляет атеропротективный рецептор CD163, на долю которого приходится клиренс комплексов гемоглобин-гаптоглобина. Трансгенные мыши, лишённые тромбоцитарного фактора 4, продемонстрировали снижение прогрессирования атеросклероза. Кроме того, CD40 и его лиганд, CD40L, который принадлежит к суперсемейству рецептора

и лиганда фактора некроза опухолей, широко экспрессируется в стенке сосуда (например, в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов и фибробластах) и в нескольких иммунных компонентах (моноциты или макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, Т и В-клетки и дендритные клетки) [27]. Сложный комплекс провоспалительных, иммуномодулирующих эффектов и протромботических особенности [28] свидетельствует о важной роли CD40-CD40L в атерогенезе. В целом, эти данные подтверждают гипотезу о том, что тромбоциты являются важными провоспалительными «игроками», вызывают многогранные клеточные взаимодействия и непосредственно участвуют в раннем развитии атеросклеротических поражений. Тромбоциты являются первичными медиаторами как для приобретенного, так и врожденного иммунитета [29]. Следовательно, нацеливание на хемокины тромбоцитов представляется терапевтически непригодным в контексте развития атеросклероза из-за тяжелой нарушений ряда системных иммунных реакций, что также может привести к канцерогенезу [30, 31]. ADAM15 обозначает ADAM металлопептидаза домен-содержащий протеин 15, CCL2/3 хемокин (С-С повтор) лиганда 2/3, ICAM-1 межклеточной клеточной адгезии молекулы 1, TNF- α фактора некроза опухолей α , и VCAM-1 сосудисто-клеточная адгезия молекулы 1.

Рисунок 3. Тромбин, фактор Ха и тканевый фактор-фактор VIIa комплекс могут активировать протеаз-активированные рецепторы, которые широко экспрессируются на эндотелиальных клетках, лейкоцитах, сосудистых гладкомышечных клетках, фибробластах, дендритных клетках и тромбоцитах, что приводит к избытию проатерогенных эффектов.

Серые круги указывают неактивную форму коагуляции протеина, и зеленые круги указывают на активную форму. ЛППП означает липопротеины низкой плотности.

Рисунок 4. Контактная система играет важную роль в различных физиологических процессах, таких как регулирование кровяного давления, свертывание крови, фибринолиз, ангиогенез и воспаление. Она состоит из фактора XII, прекалликреина и высокомолекулярного кининогена. Активация провоспалительной калликреин-кининовой и системы комплемента инициируется посредством протеолитического расщепления фактора XII (аутоактивация) в ответ на контакт с отрицательно заряженной искусственной или биологической поверхностью.

Серый круг обозначает неактивную форму белка коагуляции, зеленые круги указывают на активную форму. Зеленые круги со знаком плюс указывают либо на реакции с положительной обратной связью, либо на индукцию процесса.

Рисунок 5. Регулирование коагуляции реализуется на трех уровнях:

- ингибирование тромбина, фактора Ха и фактора IXa антитромбином;

- ингибирование фактора Ха, комплекса тканевый фактор-фактор VIIa (TF-FVIIa), и, следовательно, образование тромбина через путь ингибитора тканевого фактора;

- и протеолитическая инактивация фактора V и фактора VIII с помощью активированного протеина С.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ross R.** Atherosclerosis — an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 115-126.
2. **Libby P.** Inflammation in atherosclerosis // *Nature.* 2002. Vol. 420. P. 868-874.
3. **Hansson G.K.** Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1685-1695.
4. **Levi M., ten Cate H.** Disseminated intravascular coagulation // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. P. 586-592.
5. **Levi M., van der Poll T., Buller H.R.** Bidirectional relation between inflammation and coagulation // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2698-2704.
6. **Esmon C.T.** The interactions between inflammation and coagulation // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 131. P. 417-430.
7. **Davi G., Patrono C.** Platelet activation and atherothrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 2482-2494.
8. **Furie B., Furie B.C.** Mechanisms of thrombus formation // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 938-949.
9. **Rosenberg R.D., Aird W.C.** Vascular bed — specific hemostasis and hypercoagulable states // *N. Engl. J. Med.* 1999. P. 340. P. 1555-1564.
10. **Ruggeri Z.M.** Platelets in atherothrombosis // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. P. 1227-1234.
11. **Monroe D.M., Hoffman M., Roberts H.R.** Platelets and thrombin generation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22. P. 1381-1389.
12. **Crawley J.T., Zanardelli S., Chion C.K. et al.** The central role of thrombin in hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. N 1. P. 95-101.
13. **Mackman N., Tilley R.E., Key N.S.** Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 1687-1693.
14. **Gailani D., Renne T.** Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 2507-2513.
15. **van der Meijden P.E., Munnix I.C., Auger J.M., et al.** Dual role of collagen in factor XII-dependent thrombus formation // *Blood.* 2009. Vol. 114. P. 881-890.
16. **Schleicher R. I., Reichenbach F., Kraft P. et al.** Platelets induce apoptosis via membrane-bound FasL // *Blood.* 2015. Vol. 126. P.1483-1493.

17. **Gawaz M., Langer H., May A.E.** Platelets in inflammation and atherogenesis // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 3378-3384.
18. **Borensztajn K., Peppelenbosch M.P., Spek C.A.** Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease // *Trends. Mol. Med.* 2008. Vol. 14. P. 429-440.
19. **Borisssoff J.I., Spronk H.M., Heeneman S. et al.** Is thrombin a key player in the "coagulation-atherogenesis" maze? // *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 82. P. 392-403.
20. **Ossovskaya V.S., Bunnett N.W.** Protease - activated receptors: contribution to physiology and disease // *Physiol. Rev.* 2004. Vol. 84. P. 579-621.
21. **Massberg S., Brand K., Grüner S. et al.** A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. P. 887-896.
22. **Huo Y., Schober A., Forlow S.B. et al.** Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein // *E. Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 61-67.
23. **Vital S.A., Felix B.F., Holloway P.M. et al.** Fpr2/ALX Regulates Neutrophil-Platelet Aggregation and Attenuates Cerebral Inflammation: Impact for Therapy in Cardiovascular Disease // *Circulation.* 2016. Vol. 133. To be published.
24. **Weber C.** Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. P. 12-16.
25. **Gleissner C.A., von Hundelshausen P., Ley K.** Platelet chemokines in vascular disease. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. P. 1920-1927.
26. **Rizvi M., Pathak D., Freedman J.E. et al.** CD40-CD40 ligand interactions in oxidative stress, inflammation and vascular disease // *Trends. Mol. Med.* 2008. Vol. 14. P. 530-538.
27. **Lievens D., Eijgelaar W.J., Biessen E.A. et al.** The multi-functionality of CD40L and its receptor CD40 in atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 102. P. 206-214.
28. **Antoniades C., Bakogiannis C., Tousoulis D. et al.** The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 669-677.
29. **Semple J.W., Freedman J.** Platelets and innate immunity // *Cell. Mol. Life Sci.* 2010. Vol. 67. P. 499-511.
30. **Tyner J.W., Uchida O., Kajiwara N. et al.** CCL5-CCR5 interaction provides antiapoptotic signals for macrophage survival during viral infection // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. P. 1180-1187.
31. **Chiodoni C., Iezzi M., Guiducci C. et al.** Triggering CD40 on endothelial cells contributes to tumor growth // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203. P. 2441-2450.
32. **Zhang S., Zhang Sh., Hu L. et al.** Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2 Receptor Is Expressed in Platelets and Enhances Platelet Activation and Thrombosis // *Circulation.* 2015. Vol. 131. P. 1160-1170.
33. **Simon D.I.** Inflammation and vascular injury: basic discovery to drug development // *Circ. J.* 2011. Vol. 76. N 8. P. 1811-1818.
34. **Simon D.I., Chen Z., Xu H. et al.** Platelet glycoprotein Ib α is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. N 2. P. 193-204.
35. **Manthey H.D., Zernecke A.** Dendritic cells in atherosclerosis: functions in immune regulation and beyond // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. N 5. P. 772-778.
36. **Lindemann S., Tolley N.D., Dixon D.A. et al.** Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 β synthesis // *J. Cell. Biol.* 2001. Vol. 154. N 3. P. 485-490.
37. **Shen M.-Y., Chen F.-Y., Hsu J.-F. et al.** Plasma L5 levels are elevated in ischemic stroke patients and enhance platelet aggregation // *Blood.* 2016. Vol. 127. N 10. P. 1336-1345.
38. **Xiang B., Zhang G., Ye Sh. et al.** Characterization of a Novel Integrin Binding Protein, VPS33B, Which Is Important for Platelet Activation and In Vivo // *Circulation.* 2015. Vol. 132. P. 2334-2344.
39. **Zhu W., Jill C.G., Org E. et al.** Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk // *Cell* Vol. 2015. Vol. 65. N 1. P. 111-124.
40. **Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K. et al.** Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11. N 9. P. 785-797.
41. **Acosta J., Qin X., Halperin J.** Complement and complement regulatory proteins as potential molecular targets for vascular diseases // *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10. N 2. P. 203-211.
42. **Giannakopoulos B., Passam F., Rahgozar S. et al.** Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome // *Blood.* 2007. Vol. 109. N 2. P. 422-430.
43. **Peerschke E., Yin W., Grigg S. et al.** Blood platelets activate the classical pathway of human complement // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. N 9. P. 2035-2042.
44. **Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B.** Platelet mediated complement activation // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. Vol. 632. P. 81-91.
45. **Peerschke E.I., Yin W., Ghebrehiwet B.** Complement activation on platelets: implications for vascular inflammation and thrombosis // *Mol. Immunol.* 2010. Vol. 47. N 13. P. 2170-2175.
46. **Bäck J., Huber Lang M., Elgue G. et al.** Distinctive regulation of contact activation by antithrombin and C1-inhibitor on activated platelets and material surfaces // *Biomaterials.* 2009. Vol. 30. N 34. P. 6573-6580.
47. **Hamad O.A., Nilsson P.H., Wouters D. et al.** Complement component C3 binds to activated normal platelets without preceding proteolytic activation and promotes

binding to complement receptor 1 // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184. N 5. P. 2686–2692.

48. **Patzelt J., Mueller K., Breuning S. et al.** Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease // *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 238. N 2. P. 289–295.

49. **Borrisoff J.I., Heeneman S., Kilinc E. et al.** Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state // *Circulation.* 2010. Vol. 122. P. 821–830.

50. **Seehaus S., Shahzad K., Kashif M. et al.** Hypercoagulability inhibits monocyte transendothelial migration through protease-activated receptor-1-, phospholipase-Cbeta-, phosphoinositide 3-kinase-, and nitric oxide-dependent signaling in monocytes and promotes plaque stability // *Circulation.* 2009. Vol. 120. P. 774–784.

51. **With Noto A.T., Mathiesen E.B., Osterud B. et al.** Increased thrombin generation in persons with echogenic carotid plaques // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 99. P. 602–608.

52. **Kramer M.C., Rittersma S.Z., de Winter R.J. et al.** Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55. P. 122–132.

53. **Rittersma S.Z., van der Wal A.C., Koch K.T. et al.** Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 1160–1165.

54. **McCarthy M.J., Loftus I.M., Thompson M.M. et al.** Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology // *J. Vasc. Surg.* 1999. Vol. 30. N 2. P. 261–268.

55. **von Birgelen C., Klinkhart W., Mintz G.S. et al.** Plaque distribution and vascular remodeling of ruptured and nonruptured coronary plaques in the same vessel: an intravascular ultrasound study in vivo // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. N 7. P. 1864–1870.

56. **Tenaglia A.N., Peters K.G., Sketch M.H. Jr et al.** Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable angina: implications for pathogenesis of unstable angina // *Am. Heart. J.* 1998. Vol. 135. N 1. P. 10–14.

57. **Slevin M., Turu M.M., Rovira N. et al.** Identification of a “snapshot” of co-expressed angiogenic markers in laser-dissected vessels from unstable carotid plaques with targeted arrays // *J. Vasc. Res.* 2009. Vol. 47. N 4. P. 323–335.

58. **Kolodgie F.D., Gold H.K., Burke A.P. et al.** Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. N 24. P. 2316–2325.

59. **Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. et al.** Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. N 10. P. 2054–2061.

60. **Hutter R., Valdiviezo C., Sauter B.V. et al.** Caspase-3 and tissue factor expression in lipid-rich plaque macrophages evidence for apoptosis as link between inflammation and atherothrombosis // *Circulation.* 2004. Vol. 109. N 16. P. 2001–2008.

61. **Fernandez-Ortiz A., Badimon J.J., Falk E. et al.** Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 23. N 7. P. 1562–1569. 62. **Toschi V., Gallo R., Lettino M. et al.** Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques // *Circulation.* 1997. Vol. 95. N 3. P. 594–599.

63. **Badimon J.J., Lettino M., Toschi V. et al.** Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions // *Circulation.* 1999. Vol. 99. N 14. P. 1780–1787.

64. **Day S.M., Reeve J.L., Pedersen B. et al.** Macrovascular thrombosis is driven by tissue factor derived primarily from the blood vessel wall // *Blood.* 2005. Vol. 105. N 1. P. 192–198.

65. **Bhattacharjee G., Ahamed J., Pedersen B. et al.** Regulation of tissue factor-mediated initiation of the coagulation cascade by cell surface grp78 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. N 8. P. 1737–1743.

66. **Sakakura K., Nakano M., Otsuka F. et al.** Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression // *Heart. Lung. Circ.* 2013. Vol. 22. N 6. P. 399–411.

67. **Shah P.K., Falk E., Badimon J.J. et al.** Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture // *Circulation.* 1995. Vol. 92. N 6. P. 1565–1569.

68. **Geng Y.-J., Libby P.** Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme // *Am. J. Pathol.* 1995. Vol. 147. N 2. P. 251–256.

69. **Ehara S., Kobayashi Y., Yoshiyama M. et al.** Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction an intravascular ultrasound study // *Circulation.* 2004. Vol. 110. N 22. P. 3424–3429.

70. **Maldonado N., Kelly-Arnold A., Vengrenyuk Y. et al.** A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2012. Vol. 303. N 5. P. 619–628.

71. **Libby P., Ridker P.M., Maseri A.** Inflammation and atherosclerosis // *Circulation.* 2002. Vol. 105. N 9. P. 1135–1143.

72. **Ridker P.M., Thuren T., Zalewski A. et al.** Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CAN-

- TOS) // *Am. Heart. J.* 2011. Vol. 162. N 4. P. 597–605.
73. **Ridker P.M.** Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT) // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. N 1. P. 332–339.
74. **Gaziano J.M., Greenland P.** When should aspirin be used for prevention of cardiovascular events? // *JAMA.* 2014. Vol. 312. N 23. P. 2503–2504.
75. **Verheugt F.W., Gersh B.J.** Aspirin beyond platelet inhibition // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90. N 1. P. 39–41.
76. **Cyrus T., Sung S., Zhao L. et al.** Effect of low-dose aspirin on vascular inflammation, plaque stability, and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice // *Circulation.* 2002. Vol. 106. N 10. P. 1282–1287.
77. **Tous M., Ferre N., Vilella E. et al.** Aspirin attenuates the initiation but not the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat, high-cholesterol diet // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2004. Vol. 95. N 1. P. 15–19.
78. **Paul-Clark M.J., van Cao T., Moradi-Bidhendi N. et al.** 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 200. N 1. P. 69–78.
79. **Kopp E., Ghosh S.** Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin // *Science.* 1994. Vol. 265. P. 956–959.
80. **Steinhuyl S.R., Badimon J.J., Bhatt D.L. et al.** Clinical evidence for anti-inflammatory effects of anti-platelet therapy in patients with atherothrombotic disease // *Vasc. Med.* 2007. Vol. 12. N 2. P. 113–122.
81. **Ortiz-Munoz G., Mallavia B., Bins A. et al.** Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 regulates neutrophil-platelet aggregation and attenuates acute lung injury in mice // *Blood.* 2014. Vol. 124. N 17. P. 2625–2634.
82. **Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T. et al.** Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial // *JAMA.* 2014. Vol. 312. N 23. P. 2510–2520.
83. **Huynh K.** Atherosclerosis: low-dose aspirin failed to improve cardiovascular outcomes // *Nat. Rev. Cardiol.* 2015. Vol. 12. N 1. P. 3–10.
84. **Громов А.А., Рабко А.В., Кручинина М.В. и др.** Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2006. Том 4., Вып. 6. С.31–38.
85. **Li M., Zhang Y., Ren H. et al.** Effect of clopidogrel on the inflammatory progression of early atherosclerosis in rabbits model // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 194. N 2. P. 348–356.
86. **Afek A., Kogan E., Maysel-Auslender S. et al.** Clopidogrel attenuates atheroma formation and induces a stable plaque phenotype in apolipoprotein E knockout mice // *Microvasc. Res.* 2009. Vol. 77. N 3. P. 364–369.
87. **Quinn M.J., Bhatt D.L., Zidar F. et al.** Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.* 2004. Vol. 93. N 6. P. 679–684.
88. **Ramadan R., Dhawan S.S., Syed H. et al.** Effects of clopidogrel therapy on oxidative stress, inflammation, vascular function, and progenitor cells in stable coronary artery disease // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014. Vol. 63. N 4. P. 369–374.
89. **Azar R.R., Kassab R., Zoghbi A. et al.** Effects of clopidogrel on soluble CD40 ligand and on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease // *Am. Heart. J.* 2006. Vol. 151. N 2. P. 521–524.
90. **Klinkhardt U., Bauersachs R., Adams J. et al.** Clopidogrel but not aspirin reduces P-selectin expression and formation of platelet-leukocyte aggregates in patients with atherosclerotic vascular disease // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 73. N 3. P. 232–241.
91. **Xiao Z., Theroux P.** Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte interactions and thrombin receptor agonist peptide-induced platelet activation in patients with an acute coronary syndrome // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. N 11. P. 1982–1988.
92. **Waehre T., Damas J., Pedersen T. et al.** Clopidogrel increases expression of chemokines in peripheral blood mononuclear cells in patients with coronary artery disease: results of a doubleblind placebo-controlled study // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. N 10. P. 2140–2147.
93. **Nagy B. Jr, Miszti-Blasius K., Kerenyi A. et al.** Potential therapeutic targeting of platelet-mediated cellular interactions in atherosclerosis and inflammation // *Curr. Med. Chem.* 2012. Vol. 19. N 4. P. 518–531.
94. **Subbanagounder G., Leitinger N., Shih P.T. et al.** Evidence that phospholipid oxidation products and/or platelet-activating factor play an important role in early atherogenesis in vitro and in vivo inhibition by WEB 2086 // *Circ. Res.* 1999. Vol. 85. N 4. P. 311–318.
95. **Ewing M.M., de Vries M.R., Nordzell M. et al.** Annexin A5 therapy attenuates vascular inflammation and remodeling and improves endothelial function in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol. 31. N 1. P. 95–101.
96. **Verschoor A., Langer H.F., Pan R. et al.** Crosstalk between platelets and the complement system in immune protection and disease // *Thromb. Haemost.* 2013. Vol. 110. N 5. P. 910–919.
97. **Hamad O.A., Back J., Nilsson P.H. et al.** Platelets, complement, and contact activation: partners in inflammation and thrombosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. Vol. 946. P. 185–205.
98. **Ricklin D., Lambris J.D.** Complement-targeted therapeutics // *Nat. Biotechnol.* 2007. Vol. 25. N 11. P. 1265–1275.

99. **Ricklin D., Lambris J.D.** Complement in immune and inflammatory disorders: therapeutic interventions // *J. Immunol.* 2013. Vol. 190. N 8. P. 3839–3847.
100. **Hill A., Hillmen P., Richards S.J. et al.** Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2005. Vol. 106. N 7. P. 2559–2565.
101. **Roth A., Hock C., Konik A. et al.** Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena // *Int. J. Hematol.* 2011. Vol. 93. N 6. P. 704–714.
102. **Chu S., Becker R., Berger P. et al.** Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8. N 1. P. 148–156.
103. **Glezeva N., Gilmer J.F., Watson C. J. et al.** A Central Role for Monocyte–Platelet Interactions in Heart Failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 21. N 3. P. 245–261.
104. **Mackman N.** Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 1015–1022.
105. **Annex B.H., Denning S.M., Channon K.M. et al.** Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes // *Circulation.* 1995. Vol. 91. P. 619–622.
106. **Moreno P.R., Bernardi V.H., Lopez-Cuellar J. et al.** Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes // *Circulation.* 1996. Vol. 94. P. 3090–3097.
107. **Marmur J.D., Thiruvikraman S.V., Fyfe B.S. et al.** Identification of active tissue factor in human coronary atheroma // *Circulation.* 1996. Vol. 94. P. 1226–1232.
108. **Ardissino D., Merlini P.A., Ariens R. et al.** Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 769–771.
109. **Toschi V., Gallo R., Lettino M. et al.** Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques // *Circulation.* 1997. Vol. 95. P. 594–599.
110. **Ardissino D., Merlini P.A., Bauer K.A. et al.** Thrombogenic potential of human coronary atherosclerotic plaques // *Blood.* 2001. Vol. 98. P. 2726–2729.
111. **Monroe D.M., Key N.S.** The tissue factor - factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. P. 1097–1105.
112. **Tilley R.E., Pedersen B., Pawlinski R. et al.** Atherosclerosis in mice is not affected by a reduction in tissue factor expression // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 555–562.
113. **Konings J., Govers-Riemslog J.W.P., ten Cate H.** Novel insights into genetics of arterial thrombosis. In: *Clinical cardiogenetics*, ed. Baars H.F., Springer, New York, 2010.
114. **Gertow K., Amato M., Werba J.P. et al.** Tissue factor gene promoter haplotype associates with carotid intima-media thickness in subjects in cardiovascular risk prevention // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 207. P. 168–173.
115. **Cortellaro M., Baldassarre D., Cofrancesco E. et al.** Relation between hemostatic variables and increase of common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease // *Stroke.* 1996. Vol. 27. P. 450–454.
116. **Green D., Foiles N., Chan C. et al.** An association between clotting factor VII and carotid intima-media thickness: the CARDIA study // *Stroke.* 2010. V. 41. P. 1417–1422.
117. **Thomas A.C., Campbell J.H.** Targeted delivery of heparin and LMWH using a fibrin antibody prevents restenosis // *Atherosclerosis.* 2004. Vol. 176. P. 73–81.
118. **Coughlin S.R.** Thrombin signaling and protease-activated receptors // *Nature.* 2000. Vol. 407. P. 258–264.
119. **Wang D., Paria B.C., Zhang Q. et al.** A role for Gab1/SHP2 in thrombin activation of PAK1: gene transfer of kinasedead PAK1 inhibits injury-induced restenosis // *Circ. Res.* 2009. Vol. 104. P. 1066–1075.
120. **Hirano K.** The roles of proteinase-activated receptors in the vascular physiology and pathophysiology // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 27–36.
121. **Huber-Lang M., Sarma J.V., Zetoune F.S. et al.** Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12. P. 682–687.
122. **Chen X., Ren S., Ma M.G. et al.** Hiruloglike peptide reduces restenosis and expression of tissue factor and transforming growth factor-beta in carotid artery of atherosclerotic rabbits // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 169. P. 31–40.
123. **Thome L.M., Gimple L.W., Bachhuber B.G. et al.** Early plus delayed hirudin reduces restenosis in the atherosclerotic rabbit more than early administration alone: potential implications for dosing of antithrombin agents // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 2301–2306.
124. **Bea F., Kreuzer J., Preusch M. et al.** Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 2787–2792.
125. **Khallou-Laschet J., Caligiuri G., Tupin E. et al.** Role of the intrinsic coagulation pathway in atherogenesis assessed in hemophilic apolipoprotein E knockout mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. e123–e126.
126. **Eitzman D.T., Westrick R.J., Shen Y. et al.** Homozygosity for factor V Leiden leads to enhanced thrombosis and atherosclerosis in mice // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 1822–1825.

127. **Di Tullio M.R., Homma S., Jin Z. et al.** Aortic atherosclerosis, hypercoagulability, and stroke the APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. P. 855-861.
128. **Paramo J.A., Orbe J., Beloqui O. et al.** Prothrombin fragment 1+2 is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease // *Stroke.* 2004. Vol. 35. P. 1085-1089.
129. **Folsom A.R., Wu K.K., Rosamond W.D. et al.** Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* 1997. Vol. 96. P. 1102-1108.
130. **Methia N., Andre P., Denis C.V. et al.** Localized reduction of atherosclerosis in von Willebrand factor-deficient mice // *Blood.* 2001. Vol. 98. P. 1424-1428.
131. **Danesh J., Lewington S., Thompson S.G. et al.** Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 1799-1809.
132. **Bini A., Fenoglio J.J. Jr, Mesa-Tejada R. et al.** Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis: use of monoclonal antibodies // *Arteriosclerosis.* 1989. Vol. 9. P. 109-121.
133. **Lepedda A.J., Cigliano A., Cherchi G.M. et al.** A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from human carotid arteries // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 203. P. 112-118.
134. **Dielis A.W., Castoldi E., Spronk H.M. et al.** Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population // *J. Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 6. P. 125-131.
135. **Green D., Chan C., Kang J. et al.** Longitudinal assessment of fibrinogen in relation to subclinical cardiovascular disease: the CARDIA study // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8. P. 489-495.
136. **de Moerloose P., Boehlen F., Neerman-Arbez M.** Fibrinogen and the risk of thrombosis // *Semin. Thromb. Hemost.* 2010. Vol. 36. P. 7-17.
137. **Iwaki T., Sandoval-Cooper M.J., Brechmann M. et al.** A fibrinogen deficiency accelerates the initiation of LDL cholesterol-driven atherosclerosis via thrombin generation and platelet activation in genetically predisposed mice // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 3883-3891.
138. **Xiao Q., Danton M.J., Witte D.P. et al.** Fibrinogen deficiency is compatible with the development of atherosclerosis in mice // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. P. 1184-1194.
139. **Folsom A.R.** Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. P. 366-373.
140. **Zhou D., Yang P.Y., Zhou B. et al.** Fibrin D-dimer fragments enhance inflammatory responses in macrophages: role in advancing atherosclerosis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007. Vol. 34. P. 185-190.
141. **Ishida T., Tanaka K.** Effects of fibrin and fibrinogen-degradation products on the growth of rabbit aortic smooth muscle cells in culture // *Atherosclerosis.* 1982. Vol. 44. P. 161-174.
142. **Abdalla S., Lothar H., Langer A. et al.** Factor XIIIa transglutaminase crosslinks AT1 receptor dimers of monocytes at the onset of atherosclerosis // *Cell.* 2004. Vol. 119. P. 343-354.
143. **Zito F., Lowe G.D., Rumley A. et al.** Association of the factor XII 46C>T polymorphism with risk of coronary heart disease (CHD) in the WOSCOPS study // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 165. P. 153-158.
144. **Govers-Riemslog J.W., Smid M., Cooper J.A. et al.** The plasma kallikrein-kinin system and risk of cardiovascular disease in men // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. P. 1896-1903.
145. **Siegerink B., Govers-Riemslog J.W., Rosendaal F.R. et al.** Intrinsic coagulation activation and the risk of arterial thrombosis in young women: results from the Risk of Arterial Thrombosis in relation to Oral contraceptives (RATIO) case-control study // *Circulation.* 2010. Vol. 122. P. 1854-1861.
146. **Hagedorn I., Schmidbauer S., Pleines I. et al.** Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding // *Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 1510-1517.
147. **Gailani D., Renne T.** The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. P. 1106-1112.
148. **Schmaier A.H.** The elusive physiologic role of factor XII // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3006-3009.
149. **Muller F., Mutch N.J., Schenk W.A. et al.** Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo // *Cell.* 2009. Vol. 139. P. 1143-1156.
150. **Rocken C., Tautenhahn J., Bühling F. et al.** Prevalence and pathology of amyloid in atherosclerotic arteries // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 676-677.
151. **Maas C., Govers-Riemslog J.W., Bouma B. et al.** Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118. P. 3208-3218.
152. **Merlo C., Wuillemin W.A., Redondo M. et al.** Elevated levels of plasma prekallikrein, high molecular weight kininogen and factor XI in coronary heart disease // *Atherosclerosis.* 2002. Vol. 161. P. 261-267.
153. **Porcu P., Emanuelli C., Desortes E. et al.** Circulating tissue kallikrein levels correlate with severity of carotid atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. 1104-1110.
154. **Stone O.A., Richer C., Emanuelli C. et al.** Critical role of tissue kallikrein in vessel formation and maturation: implications for therapeutic revascularization // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29. P. 657-664.

155. **LaRusch G.A., Mahdi F., Shariat-Madar Z. et al.** Factor XII stimulates ERK1/2 and Akt through uPAR, integrins, and the EGFR to initiate angiogenesis // *Blood*. 2010. Vol. 115. P. 5111-5120.
156. **Crawley J., Lupu F., Westmuckett A.D. et al.** Expression, localization, and activity of tissue factor pathway inhibitor in normal and atherosclerotic human vessels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1362-1373.
157. **Caplice N.M., Mueske C.S., Kleppe L.S. et al.** Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity // *Circulation*. 1998. Vol. 98. P. 1051-1057.
158. **Badimon J.J., Lettino M., Toschi V. et al.** Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions // *Circulation*. 1999. Vol. 99. P. 1780-1787.
159. **Okajima K.** Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 184. P. 258-274.
160. **Jang Y., Guzman L.A., Lincoff A.M. et al.** Influence of blockade at specific levels of the coagulation cascade on restenosis in a rabbit atherosclerotic femoral artery injury model // *Circulation*. 1995. Vol. 92. P. 3041-3050.
161. **Oltrona L., Speidel C.M., Recchia D. et al.** Inhibition of tissue factor-mediated coagulation markedly attenuates stenosis after balloon-induced arterial injury in minipigs // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 646-652.
162. **Zoldhelyi P., Chen Z.Q., Shelat H.S. et al.** Local gene transfer of tissue factor pathway inhibitor regulates intimal hyperplasia in atherosclerotic arteries // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001. Vol. 98. P. 4078-4083.
163. **Kopp C.W., Holzenbein T., Steiner S. et al.** Inhibition of restenosis by tissue factor pathway inhibitor: in vivo and in vitro evidence for suppressed monocyte chemotaxis and reduced gelatinolytic activity // *Blood*. 2004. Vol. 103. P. 1653-1661.
164. **Westrick R.J., Bodary P.F., Xu Z. et al.** Deficiency of tissue factor pathway inhibitor promotes atherosclerosis and thrombosis in mice // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 3044-3046.
165. **Pan S., White T.A., Witt T.A. et al.** Vascular-directed tissue factor pathway inhibitor overexpression regulates plasma cholesterol and reduces atherosclerotic plaque development // *Circ. Res.* 2009. Vol. 105. P. 713-720.
166. **Sakata T., Mannami T., Baba S. et al.** Potential of free-form TFPI and PAI-1 to be useful markers of early atherosclerosis in a Japanese general population (the Suita Study): association with the intimal-medial thickness of carotid arteries // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 176. P. 355-360.
167. **Mitchell C.T., Kamineni A., Palmas W. et al.** Tissue factor pathway inhibitor, vascular risk factors and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 207. P. 277-283.
168. **Blann A.D., Amiral J., McCollum C.N. et al.** Differences in free and total tissue factor pathway inhibitor, and tissue factor in peripheral artery disease compared to healthy controls // *Atherosclerosis*. 2000. Vol. 152. P. 29-34.
169. **Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L. et al.** Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16. P. 887-896.
170. **Mosnier L.O., Zlokovic B.V., Griffin J.H.** The cytoprotective protein C pathway // *Blood*. 2007. Vol. 109. P. 3161-3172.
171. **Waugh J.M., Li-Hawkins J., Yuksel E. et al.** Thrombomodulin overexpression to limit neointima formation // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 332-337.
172. **Gerdes V.E., Kremer Hovinga J.A., ten Cate H. et al.** Soluble thrombomodulin in patients with established atherosclerosis // *J. Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 2. P. 200-201.
173. **Peter K., Nawroth P., Conradt C. et al.** Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997. Vol. 17. P. 505-512.
174. **Salomaa V., Matei C., Aleksic N. et al.** Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a case-cohort study // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 1729-1734.
175. **Wu K.K., Aleksic N., Ballantyne C.M. et al.** Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule-1 in predicting risk of coronary heart disease // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 1729-1732.
176. **Aleksic N., Wang Y.W., Ahn C. et al.** Assessment of coronary heart disease risk by combined analysis of coagulation factors // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 198. P. 294-300.
177. **Lentz S.R., Miller F.J. Jr, Piegors D.J. et al.** Anticoagulant responses to thrombin are enhanced during regression of atherosclerosis in monkeys // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 842-846.
178. **Castellino F.J., Ganopoulos J.G., Noria F. et al.** Focal arterial inflammation is augmented in mice with a deficiency of the protein C gene // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 96. P. 794-801.
179. **Salomaa V., Matei C., Aleksic N. et al.** Cross-sectional association of soluble thrombomodulin with mild peripheral artery disease: the ARIC study // *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 157. P. 309-314.
180. **Zorio E., Navarro S., Medina P. et al.** Circulating activated protein C is reduced in young survivors of myocardial infarction and inversely correlates with the severity of coronary lesions // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. P. 1530-1536.
181. **Matsumoto K., Yano Y., Gabazza E.C. et al.** Inverse correlation between activated protein C generation

and carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients // *Diabet. Med.* 2007. Vol. 24. P. 1322-1328.

182. **Webb J.H., Blom A.M., Dahlbäck B.** Vitamin K-dependent protein S localizing complement regulator C4b-binding protein to the surface of apoptotic cells // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. P. 2580-2586.

183. **Anderson H.A., Maylock C.A., Williams J.A. et al.** Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells // *Nat. Immunol.* 2003. Vol. 4. P. 87-91.

184. **Liao D., Wang X., Li M. et al.** Human protein S inhibits the uptake of AcLDL and expression of SR-A through Mer receptor tyrosine kinase in human macrophages // *Blood.* 2009. Vol. 113. P. 165-174.

185. **Zhu D., Wang Y., Singh I. et al.** Protein S controls hypoxic/ischemic blood-brain barrier disruption through the TAM receptor Tyro3 and sphingosine 1-phosphate receptor // *Blood.* 2010. Vol. 115. P. 4963-4972.

186. **Randi A.M., Biguzzi E., Falciani F. et al.** Identification of differentially expressed genes in coronary atherosclerotic plaques from patients with stable or unstable angina by cDNA array analysis // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 829-835.

187. **Mahmoodi B.K., Brouwer J.L., Veeger N.J. et al.** Hereditary deficiency of protein C or protein S confers increased risk of arterial thromboembolic events at a young age: results from a large family cohort study // *Circulation.* 2008. Vol. 118. P. 1659-1667.

188. **Cho Y.P., Kwon T.W., Ahn J.H. et al.** Protein C and/or S deficiency presenting as peripheral arterial insufficiency // *Br. J. Radiol.* 2005. Vol. 78. P. 601-605.

189. **Aihara K., Azuma H., Akaike M. et al.** Strain-dependent embryonic lethality and exaggerated vascular remodeling in heparin cofactor II-deficient mice // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 1514-1526.

190. **Takamori N., Azuma H., Kato M. et al.** High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 481-486.

191. **Aihara K., Azuma H., Takamori N. et al.** Heparin cofactor II is a novel protective factor against carotid atherosclerosis in elderly individuals // *Circulation.* 2004. Vol. 109. P. 2761-2765.

192. **Giri T.K., Ahn C.W., Wu K.K. et al.** Heparin cofactor II levels do not predict the development of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 2689-2690.

193. **Sofi F., Cesari F., Pratesi G. et al.** Low protein Z levels in patients with peripheral arterial disease // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98. P. 1114-1117.

194. **Pardos-Gea J., Ordi-Ros J., Serrano S. et al.** Protein Z levels and anti-protein Z antibodies in patients with arterial and venous thrombosis // *Thromb. Res.* 2008. Vol. 121. P. 727-734.

195. **Sofi F., Cesari F., Tu Y. et al.** Protein Z-dependent protease inhibitor and protein Z in peripheral arterial disease patients // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. P. 731-735.

196. **Mann J., Davies M.J.** Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption // *Heart.* 1999. Vol. 82. P. 265-268.

197. **Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A. et al.** Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression // *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 934-940.

198. **Finn A.V., Nakano M., Narula J. et al.** Concept of vulnerable/unstable plaque // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30. P. 1282-1292.

199. **Holmes D.R. Jr, Kereiakes D.J., Kleiman N.S. et al.** Combining antiplatelet and anticoagulant therapies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 95-109.

200. **Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al.** Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 1706-1717.

201. **The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators.** Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 217-227.

202. **Schulman S.** Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 675-683.

203. **Antithrombotic Trialists' Collaboration.** Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 71-86.

204. **Patrono C., Garcia Rodriguez L.A., Landolfi R. et al.** Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 2373-2383.

205. **Ferroni P., Martini F., Cardarello C.M. et al.** Enhanced interleukin-1beta in hypercholesterolemia: effects of simvastatin and low-dose aspirin // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 1673-1675.

206. **Chiang N., Hurwitz S., Ridker P.M. et al.** Aspirin has a gender-dependent impact on antiinflammatory 15-epilipoxin A4 formation: a randomized human trial // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. N 2. P. e14-e17.

207. **Morris T., Stables M., Hobbs A. et al.** Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183. P. 2089-2096.

208. **Muhlestein J.B.** Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients // *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 103. P. 71-82.

209. **Dieker H.J., French J.K., Joziassse I.C. et al.** Antiplatelet therapy and progression of coronary artery disease: a placebo-controlled trial with angiographic and clinical follow-up after myocardial infarction // *Am. Heart. J.* 2007. Vol. 153. N 1. P. 66.e1-66.e8.

210. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. P. 153-162.
211. **Byington R.P., Evans G.W., Espeland M.A. et al.** Effects of lovastatin and warfarin on early carotid atherosclerosis: sexspecific analyses // *Circulation.* 1999. Vol. 100. N 3. P. e14-e17.
212. **Knatterud G.L., Rosenberg Y., Campeau L. et al.** Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 157-165.
213. **Spronk H.M., Soute B.A., Schurgers L.J. et al.** Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats // *J. Vasc. Res.* 2003. Vol. 40. P. 531-537.
214. **Rennenberg R.J., van Varik B.J., Schurgers L.J. et al.** Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans // *Blood.* 2010. Vol. 115. P. 5121-5123.
215. **Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al.** Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2342-2352.
216. **Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al.** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1139-1151.
217. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *European Heart Journal.* 2016. Vol. 37. P. 267-315.
218. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014. Т. 10. Вып. 6. С. 679-687.
219. **Рагозина Е.Ю.** Оценка выраженности и прогностической значимости системной воспалительной реакции у больных острым инфарктом миокарда // Автореф. дисс к.м.н. Самара, 2015, 143 с.
220. **Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Учитель И.А. и др.** Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011. Т. 7. Вып. 6. С. 677-684.
221. **Libby P., Pasterkamp G.** Requiem for the 'vulnerable plaque' // *Eur. Heart. J.* 2015. Vol. 36. N 43. P. 2984-2987.
222. **Meijles D.N., Fan L.M., Ghazaly M.M. et al.** p22phoxC242T SNP Inhibits Inflammatory Oxidative Damage to Endothelial Cells and Vessels // *Circulation.* 2016. Vol. 133. (published online before print May 6, 2016.).
223. **Li X., Kleinschnitz C., Frank E. et al.** Platelets induce apoptosis via membrane-bound FasL // *Blood.* 2015. Vol. 126. P. 1483-1493.

SYSTEM OF HEMOSTASIS AND ATHEROGENESIS
Gromov A.A., Kruchinina M.V., Schwartz YA.S., Kruchinin V.N., Ryhlitsky S.V.

Atherosclerosis concept defines the key role of inflammation in the occurrence and progression of atherosclerosis. Hemostatic system is an integral part of the inflammatory response. At all stages of atherogenesis, starting from the early stages, there is part of hemostasis factors. In recent years researchers attract most interest to the questions of intercellular interaction between platelets and leukocytes. Combined evaluation of leukocyte-platelet responses reflect the clinical and laboratory picture of atherothrombotic events in unstable angina and myocardial infarction. Monocyte-platelet interaction plays a significant role in the development of heart failure, blood platelets are capable of inducing apoptosis. The individual testing the risk of hemorrhagic complications increase the efficiency of drug prevention and therapy of antithrombotic drugs. Changing the pattern of atherosclerosis observed in recent years, also requires the introduction of new approaches in the prevention of atherosclerosis, enhancing the protection of the endothelium. This review focuses on the research, covering the role of hemostasis in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, hemostasis, platelets, atherosclerotic plaque, coagulation system.

*Статья поступила 1 июня 2016 г.
Принята в печать 22 июня 2016 г.*