

Охота С.Д.¹, Козлов С.Г.¹, Автаева Ю.Н.¹, Мельников И.С.^{1,2},
Гурия К.Г.¹, Shang-Rong Ji³, Wu Yi⁴, Габбасов З.А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

³ MOE Key Laboratory of Cell Activities and Stress Adaptations, School of Life Sciences, Lanzhou University, China

⁴ MOE Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases, School of Basic Medical Sciences, Xi'an Jiaotong University, China

Опосредованная фактором фон Виллебранда адгезия тромбоцитов у пациентов с преждевременной ишемической болезнью сердца

Цель	Изучение опосредованной фактором фон Виллебранда (ФВ) адгезии тромбоцитов у пациентов с преждевременной ишемической болезнью сердца (ИБС).
Материал и методы	В исследование было включено 58 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 45 мужчин в возрасте до 55 лет, с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 13 женщин в возрасте до 65 лет, с манифестацией ИБС до 60 лет. Контрольная группа включала в себя 33 пациента: 13 мужчин до 55 лет и 20 женщин до 65 лет без ИБС. У всех пациентов исследовали адгезию тромбоцитов к коллагеновой поверхности при скорости сдвига 1300 c^{-1} посредством оценки интенсивности рассеянного лазерного излучения от покрытой коллагеном оптической подложки в проточной камере микрофлюидного устройства по истечении 15-минутной циркуляции цельной крови в ней. У пациентов обеих групп проведено сопоставление выраженности снижения адгезии тромбоцитов после добавления в кровь моноклональных антител (мАт) к рецепторам тромбоцитов гликопротеинам Ib (GPIb), блокирующих взаимодействие этих рецепторов с ФВ.
Результаты	У пациентов с преждевременной ИБС снижение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb тромбоцитов было значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы (74,8% (55,6; 82,7) против 28,9% (–9,8; 50,5), $p < 0,001$). Медиана снижения адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb во всей выборке составила 62,8% (52,2; 71,2). С поправкой на традиционные факторы риска ИБС снижение $\geq 62,8\%$ адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIb увеличивало вероятность наличия преждевременной ИБС (ОШ=9,84, 95% ДИ 2,80–34,59; $p < 0,001$).
Заключение	Блокирование взаимодействия рецепторов GPIb с ФВ при повышенной скорости сдвига у пациентов с преждевременной ИБС приводит к большему снижению адгезии тромбоцитов, чем у пациентов без данного заболевания. Это позволяет предположить, что чрезмерное взаимодействие ФВ с тромбоцитами может участвовать в патогенезе преждевременной ИБС.
Ключевые слова	Фактор фон Виллебранда; адгезия тромбоцитов; ишемическая болезнь сердца
Для цитирования	Okhota S.D., Kozlov S.G., Avtaeva Yu.N., Melnikov I.S., Guria K.G., Shang-Rong Ji et al. Platelet adhesion mediated by von Willebrand factor in patients with premature coronary artery disease. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(3):55–60. [Russian: Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Гурия К.Г., Shang-Rong Ji и др. Опосредованная фактором фон Виллебранда адгезия тромбоцитов у пациентов с преждевременной ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2023;63(3):55–60].
Автор для переписки	Габбасов Зуфар Ахнафович. E-mail: zufargabbasov@yandex.ru

Введение

Вероятность возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивается с возрастом. Однако она может возникать у лиц молодого возраста, а ее первым проявлением часто является инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Преждевременная ИБС, к которой относят ИБС, возникшую в возрасте до 55 лет у мужчин или до 65 лет у женщин, является агрессивным заболеванием, часто приводящим к ранней смерти и возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [2]. Образование окклюзирующего тромбоза коронарных артерий, обуславливаю-

щего развитие ИМ, зависит от состояния системы гемостаза. Очевидно, что у лиц с повышенной склонностью к тромбообразованию вероятность возникновения окклюзирующего тромбоза будет выше. С учетом часто острого начала, а также агрессивного течения преждевременной ИБС, мы предположили, что подобные события могут быть связаны с особенностями пристеночного тромбообразования в условиях высоких скоростей сдвига, которые характерны для стенозированных артерий. Одним из ключевых факторов системы гемостаза, который принимает участие в тромбообразовании, является фактор фон Виллебранда

(ФВ). Целью настоящего исследования явилось изучение опосредованной ФВ адгезии тромбоцитов к коллагеновой поверхности в условиях высоких скоростей сдвига у пациентов с преждевременной ИБС.

Материал и методы

Участники исследования

В исследование было включено 58 пациентов со стабильной ИБС, в том числе 45 мужчин в возрасте до 55 лет, с манифестацией ИБС до 50 лет, а также 13 женщин в возрасте до 65 лет, с манифестацией ИБС до 60 лет, у которых при коронароангиографии (КАГ) было выявлено гемодинамически значимое поражение коронарных артерий. Контрольная группа включала в себя 33 пациента: 13 мужчин до 55 лет и 20 женщин до 65 лет, у которых отсутствовали клинические проявления ИБС и не было выявлено стенозирующего коронарного атеросклероза при КАГ и/или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий при подозрении на ИБС. Показания для проведения КАГ и/или компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий у пациентов контрольной группы определялись их лечащими врачами. Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий считали поражение, приводящее к уменьшению диаметра просвета ствола левой коронарной артерии, и/или магистральной коронарной артерии (передней нисходящей, огибающей, правой), и/или ветви второго порядка диаметром >2 мм на 50% и более [3].

В исследование не включали пациентов с семейной гиперхолестеринемией, уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) $>4,9$ ммоль/л, нестабильной стенокардией, в первые 2 месяца после перенесенного ИМ, шунтирования или ангиопластики коронарных артерий, с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA, фракцией выброса левого желудочка $<40\%$, постоянной формой фибрилляции/трепетания предсердий, стенозом устья аорты или левого атриовентрикулярного отверстия, наследственными и приобретенными коагулопатиями, злокачественными новообразованиями, клиническими и лабораторными признаками острого инфекционного заболевания в течение двух предшествующих месяцев.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол №262 от 30.11.20 г.) и выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации 1964 г. У всех пациентов было получено информированное согласие в письменной форме.

Материал

Для покрытия оптической подложки слоем коллагена ее поверхность инкубировали с раствором коллагена в концентрации 0,1 мг/мл в течение 2 часов при комнат-

ной температуре. Стеклообразную поверхность оптической подложки перед покрытием коллагеном очищали 70%-м раствором этилового спирта. В работе использовали коллаген крысы типа I и фосфатно-солевой буфер производства фирмы Sigma (США), моноклональные антитела (мАт) кролика к рецепторам GPIIb тромбоцитов человека фирмы ИМТЕК (Россия). Растворы коллагена хранили при температуре $+4^{\circ}\text{C}$, мАт – при -70°C .

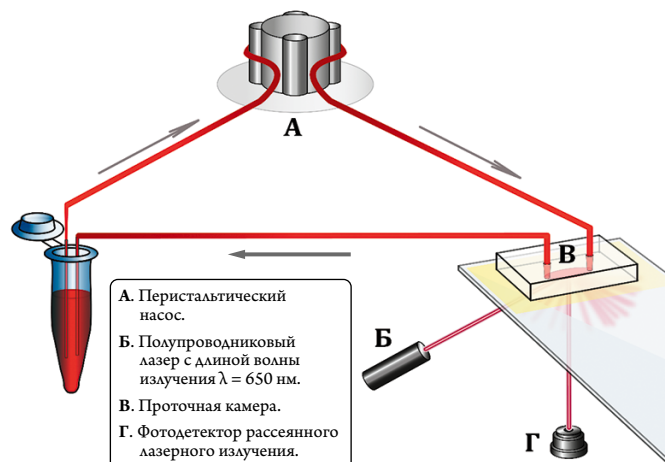
Получение образцов цельной крови

Забор крови осуществляли из локтевой вены в вакуумные пробирки S-Monovette (Sarstedt, Германия), содержащие 100 мкМ D-фенилаланил-L-пролил-L-аргинин хлорметилакетона (Enzo, США). Все эксперименты проводились в течение 2 часов после забора крови.

Измерение адгезии тромбоцитов к коллагеновой поверхности

В лаборатории клеточного гемостаза Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России создано микрофлюидное устройство для регистрации кинетики адгезии клеток крови к белковой поверхности в условиях контролируемого потока [4, 5]. Устройство состоит из проточной камеры с оптической подложкой с коллагеновым покрытием, перистальтического насоса, обеспечивающего движение крови через проточную камеру, источника лазерного излучения, фотодетектора и аналогово-цифрового преобразователя, подключенного к компьютеру (рис. 1). На первом этапе эксперимента цельная кровь помещалась в микропробирку и подсоединялась к системе, обеспечивающей движение крови в проточной камере. Лазерное излучение направлялось на оптическую подложку проточной камеры, на которую был нанесен коллаген. Рассеянное лазерное излучение улавливалось фотодетектором. При включении устройства цельная кровь двигалась внутри проточной камеры с заданной скоростью. Скорость сдвига при этом составляла $\approx 1300 \text{ с}^{-1}$, что считают умеренным ее повышением, характерным для артерий с умеренным стенозированием просвета [6]. Форменные элементы крови, в первую очередь тромбоциты, проходя внутри проточной камеры, взаимодействовали с коллагеновым покрытием и адгезировали к нему. Это вызывало рассеяние лазерного излучения, которое нарастало по мере увеличения количества адгезированных клеток на поверхности подложки. Регистрируемое фотодетектором рассеянное лазерное излучение преобразовывалось в электрическое напряжение и измерялось в милливольтках (мВ). Таким образом, нарастание электрического напряжения на выходе фотодетектора отражало увеличение степени адгезии клеток к подложке с коллагеновым покрытием. Циркуляция крови в системе и регистрация сигнала фотодетектора осуществлялись

Рисунок 1. Микрофлюидное устройство для регистрации кинетики адгезии тромбоцитов в условиях контролируемого потока



в течение 15 минут. Степень адгезии тромбоцитов определяли по максимальному значению сигнала фотодетектора по окончании 15-минутной циркуляции. Запись и обработка регистрируемого фотодетектором изменения интенсивности рассеянного света производились с помощью программного обеспечения L-Graph 2 версия 2.35.16 (L-CARD, РФ), которое позволяло представить эти изменения в виде графика. На втором этапе эксперимента в цельную кровь добавляли 10 мкг мАт к рецепторам GP1b

Таблица 1. Клиническая характеристика

Показатель	Преждевременная ИБС (n=58)	Контрольная группа (n=33)	P
Возраст, лет	52,6±5,7	46,3±10,8	0,0005
Мужчины/женщины, n (%)	45 (78)/13 (22)	13 (40)/20 (60)	0,0005
Неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, n (%)	14 (24,1)	7 (21,2)	0,8
Гиперлипидемия, n (%)	54 (93,1)	25 (75,7)	0,02
Курение, n (%)	33 (56,9)	12 (36,3)	0,08
Активный курильщик, n (%)	18 (54,6)	5 (41,6)	0,1
Бывший курильщик, n (%)	15 (45,4)	7 (58,4)	0,7
Индекс курильщика	34,2±17,7	12,5±9,3	0,0007
Злостный курильщик, n (%)	23 (69,7)	2 (16,6)	0,0004
Ожирение, n (%)	33 (56,9)	18 (54,5)	0,8
Сахарный диабет, n (%)	14 (24,1)	1 (3)	0,008
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (93,1)	24 (72,7)	0,01

ИБС – ишемическая болезнь сердца; индекс курильщика – среднее количество выкуриваемых сигарет в день, умноженное на количество лет курения и деленное на 20; злостный курильщик – индекс курильщика ≥ 25 .

тромбоцитов и повторяли 15-минутную циркуляцию крови через новую проточную камеру. Результаты измерений сопоставляли между группами пациентов.

Статистический анализ

Собранные в ходе исследования количественные данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, а также в виде медианы и квартилей (25-й и 75-й процентиля). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. Для сравнительного анализа данных пациентов обеих групп были использованы методы непараметрической статистики: точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса – при сравнении качественных признаков, U-критерий Манна–Уитни – при сравнении количественных признаков в двух независимых группах, критерий Краскела–Уоллиса – при сравнении количественных признаков в трех и более независимых группах, критерий Вилкоксона – при сравнении количественных признаков в двух зависимых группах. Связь между величиной снижения опосредованной GP1b адгезии тромбоцитов и наличием преждевременной ИБС, выраженную через отношение шансов, оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05. Все тесты были двусторонними. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Statistica v. 6.0 («StatSoft Inc.», США) и SPSS Statistics v. 17.0 («SPSS Inc.», США).

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика больных с преждевременной ИБС и пациентов контрольной группы, вошедших в исследование. Пациенты обеих групп не отличались по наличию ожирения и неблагоприятной наследственности в отношении ИБС. Пациенты с преждевременной ИБС чаще являлись мужчинами, чаще имели сахарный диабет, артериальную гипертензию и гиперлипидемию. Пациенты обеих групп имели сопоставимое количество активных курильщиков и тех, кто прекратил курить более чем за 6 месяцев до включения в исследование. У пациентов с преждевременной ИБС был выше индекс курильщика. Они также чаще являлись злостными курильщиками.

Среди пациентов с преждевременной ИБС ее первые клинические проявления возникали в среднем в возрасте 47 ± 6 лет. В 43% случаев первым проявлением ИБС был ИМ. Частота возникновения ИМ, как первого проявления ИБС, не отличалась у мужчин и у женщин. До включения в исследование 64% пациентов подверглись стентированию коронарных артерий, 9% больных – шунтированию коронарных артерий. Гемодинамически значимое поражение передней нисходящей артерии по данным КАГ было выявлено у 72%, огибающей артерии – у 47%, правой коронарной артерии –

у 55%, основного ствола левой коронарной артерии – у 13% больных.

Результаты оценки адгезии тромбоцитов в зависимости от принимаемой пациентами антитромбоцитарной терапии представлены в таблице 2. Было выявлено различие по степени адгезии в исходных измерениях ($p=0,04$). По степени адгезии при блокировании GPIIb рецепторов тромбоцитов и по относительному изменению адгезии после блокирования рецепторов к GPIIb в сравнении с ее исходным значением, выраженному в %, различий между пациентами, принимавшими ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, двойную антитромбоцитарную терапию и находившимися без терапии, не было выявлено. Таким образом, снижение степени адгезии тромбоцитов при блокировании рецепторов GPIIb не зависело от антитромбоцитарной терапии.

Результаты оценки адгезии тромбоцитов у пациентов с преждевременной ИБС и у пациентов без ИБС представлены в таблице 3. У пациентов с преждевременной ИБС значение адгезии тромбоцитов, которое оценивалось по максимальному увеличению интенсивности рассеянного лазерного излучения, равнялось в среднем 9,1 мВ, а после добавления в кровь мАт к рецепторам GPIIb тромбоцитов – 2,5 мВ, что было на 74,8% (55,6; 82,7) меньше, чем без блокирования рецепторов GPIIb. У пациентов контрольной группы значение адгезии тромбоцитов после циркуляции цельной крови без добавления в нее мАт к рецепторам GPIIb тромбоцитов равнялось в среднем 15,2 мВ, после блокирования мАт рецепторов GPIIb – 11,3 мВ, что было на 28,9% (-9,8; 50,5) меньше, чем без блокирования рецепторов GPIIb. Во всей выборке пациентов медиана снижения адгезии тромбоцитов после блокирования GPIIb составила 62,8% (52,2; 71,2). Блокирование мАт взаимодействия рецепторов GPIIb тромбоцитов с ФВ в крови пациентов с преждевременной ИБС приводило к больше-

Таблица 2. Адгезия тромбоцитов в зависимости от антитромбоцитарной терапии

Анти-тромбо-цитарная терапия	Число пациен-тов	Исходная адгезия, мВ	Адгезия после добавле-ния мАт к GPIIb, мВ	Δ , %
Без терапии	5	9,9 (5,9; 13,3)	2,6 (1,4; 5,5)	70,3 (51,7; 82,4)
АСК	11	11,0 (8,3; 15,9)	3,5 (1,7; 10,1)	55,7 (47,9; 84,7)
Клопидо-грел	7	5,7 (4,4; 6,4)	1,3 (1,0; 1,8)	72,7 (55,6; 83,4)
АСК + клопидо-грел	35	10,4 (6,0; 18,3)	2,0 (1,6; 3,4)	76,6 (66,2; 82,8)
Р	–	0,04	0,14	0,7

АСК – ацетилсалициловая кислота, мВ – милливольт, мАт – моноклональные антитела, GPIIb – гликопротеин IIb, Δ – относительное изменение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов к GPIIb мАт в сравнении с ее исходным значением, выраженное в %; р – сравнение трех и более независимых групп (критерий Краскала–Уоллиса). Пациенты принимали АСК и клопидогрел в суточной дозе равной, соответственно, 100 и 75 мг. У 5 пациентов забор крови осуществляли при поступлении, до назначения антитромбоцитарной терапии.

му снижению адгезии тромбоцитов в сравнении с пациентами контрольной группы ($p=0,0001$).

Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения в зависимости от времени циркуляции крови в проточной камере у пациентов с преждевременной ИБС и у пациентов контрольной группы представлены, соответственно, на рисунках 2 и 3.

Связь между величиной снижения адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIIb и традицион-

Рисунок 2. Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения до и после блокирования мАт рецепторов GPIIb тромбоцитов у пациентов с преждевременной ИБС

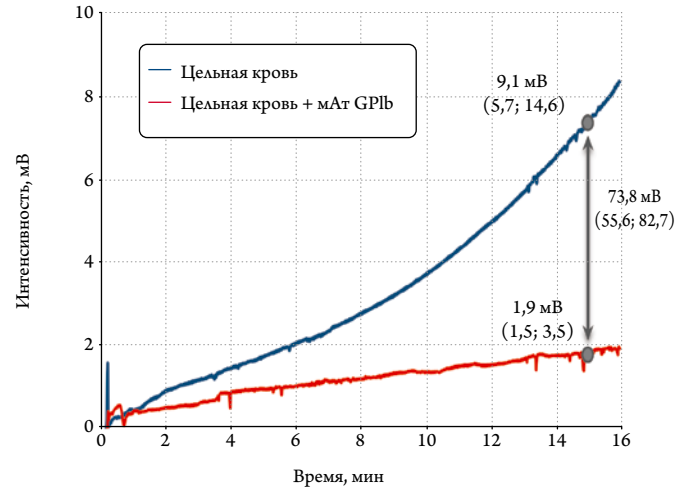
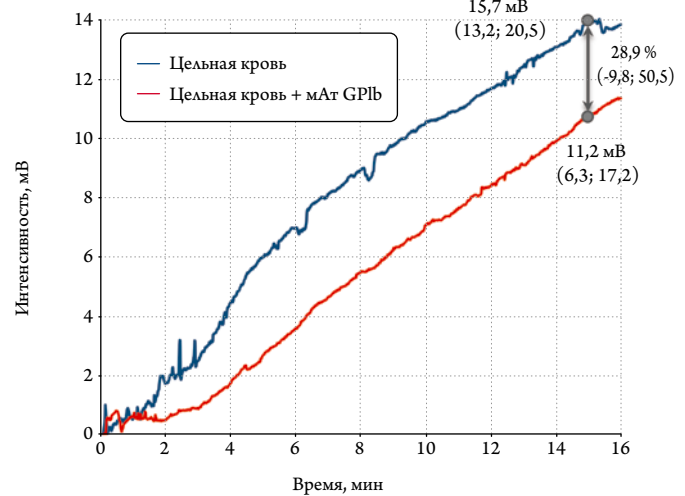


Рисунок 3. Кривые изменения интенсивности рассеянного лазерного излучения до и после блокирования мАт рецепторов GPIIb тромбоцитов у пациентов контрольной группы



ными факторами риска (мужской пол, возраст, неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение и курение) с наличием преждевременной ИБС оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Четыре независимых переменных (величина снижения адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIIb/IIIa $\geq 62,8\%$, мужской пол, возраст, сахарный диабет) влияли на качество регрессионной логистической модели. Другие переменные не влияли или ухудшали качество модели, в связи с чем были из нее исключены. Модель давала 81,6% правильных предсказаний ($p < 0,001$). С поправкой на традиционные факторы риска ИБС, снижение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов GPIIb/IIIa $\geq 62,8\%$ увеличивало вероятность наличия преждевременной ИБС (ОШ=9,84, 95% ДИ 2,80–34,59; $p < 0,001$).

Обсуждение

Фактор фон Виллебранда – один из компонентов системы гемостаза, играющий ключевую роль в адгезии тромбоцитов к субэндотелию при нарушении целостности эндотелиального слоя. Обнажение компонентов субэндотелиального внеклеточного матрикса инициирует прикрепление ФВ к коллагену сосудистой стенки. Сайты связывания в доменах A1 ФВ начинают взаимодействовать с рецепторами GPIIb/IIIa тромбоцитов, вызывая их захват из кровотока и адгезию к стенке артерии [7–9]. Блокирование рецепторов GPIIb/IIIa будет нарушать это взаимодействие и тем самым подавлять адгезию. Мы предположили, что нарушение взаимодействия ФВ с рецепторами GPIIb/IIIa тромбоцитов с помощью мАт к ним может отличаться у больных с преждевременной ИБС и у пациентов без этого заболевания. Иными словами, будет различным «вклад» взаимодействия ФВ с рецепторами GPIIb/IIIa тромбоцитов в пристеночное тромбообразование

Таблица 3. Адгезия тромбоцитов у пациентов с преждевременной ИБС и у пациентов контрольной группы

Группы	Исходно, мВ	мАт к GPIIb/IIIa, мВ	Δ , %	P
Преждевременная ИБС (n=58)	9,1 (5,7; 14,6)	1,9 (1,5; 3,5)	74,8 (55,6; 82,7)	<0,0001
Контрольная группа (n=33)	15,7 (13,2; 20,5)	11,2 (6,3; 17,2)	28,9 (–9,8; 50,5)	0,03

ИБС – ишемическая болезнь сердца, мВ – милливольт, мАт – моноклональные антитела, GPIIb/IIIa – гликопротеин IIb/IIIa, Δ – относительное изменение адгезии тромбоцитов после блокирования рецепторов к GPIIb/IIIa мАт в сравнении с ее исходным значением, выраженное в %; p – сравнение исходного уровня с уровнем после добавления мАт к GPIIb/IIIa.

на начальном этапе. Результаты настоящего исследования подтвердили наше предположение.

В кровотоке ФВ находится в одной из двух конформаций – глобулярной (неактивной) и развернутой (активной). Конформация ФВ зависит от скорости сдвига в сосудах. При низкой скорости сдвига ФВ остается в глобулярной форме, скрывающей свои сайты связывания, и, как следствие этого, не взаимодействует с циркулирующим тромбоцитами. При высокой скорости сдвига ФВ разворачивается и открывает сайты связывания [6]. Используемое нами микрофлюидное устройство позволяет контролировать скорость движения крови в проточной камере и достигать требуемой для развертывания ФВ скорости сдвига.

В подавляющем большинстве исследований, в которых изучалось влияние ФВ на возникновение и течение ИБС, проводилось измерение его уровня в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа [10–13]. В проспективном исследовании 1411 мужчин, не имевших ИБС, были разделены по тертилям в зависимости от уровня ФВ. По истечении наблюдения, максимальный срок которого был равен 16 годам, у пациентов верхнего тертиля риск возникновения ИБС после поправки на общепринятые факторы риска ИБС был выше, чем у пациентов нижнего тертиля (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,10–2,12) [14]. Тем не менее, согласно крупному исследованию ARIC, в которое вошли 14 477 участников в возрасте 45–64 лет, повышенный уровень ФВ может рассматриваться в качестве фактора риска ИБС, однако учет повышенного уровня ФВ в дополнение к традиционным факторам риска мало влияет на предсказание возникновения заболевания [15]. Во многих исследованиях была обнаружена прямая связь между уровнем ФВ и возникновением неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС при сравнении с контролем [16–18]. В проспективное исследование ESCAT вошли 3043 пациента со стенокардией. Продолжительность исследования составила 2 года. Согласно полученным результатам пациенты, у которых возник ИМ или внезапная сердечная смерть, исходно имели более высокое содержание в крови ФВ. В зависимости от уровня ФВ пациенты были разделены по квантилям. У пациентов верхнего квантиля риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий был в 1,85 раза выше, чем у пациентов нижнего квантиля [19]. Следует, однако, отметить, что измерение уровня ФВ в плазме крови имеет значительные ограничения, так как не дает представления о том, каково соотношение функционально активных и неактивных форм ФВ. Активность ФВ оценивают с помощью ристоцетин-кофакторного теста, в котором определяют способность ФВ связываться с GPIIb/IIIa тромбоцитов под действием антибиотика ристоцетина. Этот тест позволяет выявить тяжелую недостаточность функции ФВ. Однако в ристоцетин-кофакторном тесте взаимодействие GPIIb/IIIa тромбоцитов с ФВ происходит под действием хими-

ческого агента, что не позволяет оценить физиологическую функцию ФВ [20]. В процессе тромбообразования участвует много факторов, разработка новых методов диагностики для выявления нарушений отдельных звеньев этой сложной цепи, в том числе направленных на оценку функциональной активности ФВ в условиях максимально приближенных к естественным, может приводить к разработке новых лекарственных средств.

Ограничения исследования

Ограничением исследования являлся небольшой размер исследуемых групп пациентов.

Заключение

Блокирование взаимодействия рецепторов GPIIb с ФВ при повышенной скорости сдвига у пациентов с преждевременной ИБС приводит к большему снижению адгезии тромбоцитов, при сравнении с пациентами без ИБС. Это позволяет предположить, что чрезмерное взаимодействие ФВ с тромбоцитами может участвовать в патогенезе преждевременной ИБС.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.12.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gulati R, Behfar A, Narula J, Kanwar A, Lerman A, Cooper L et al. Acute Myocardial Infarction in Young Individuals. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(1):136–56. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.001
2. Zeitouni M, Clare RM, Chiswell K, Abdulrahim J, Shah N, Pagidipati NP et al. Risk Factor Burden and Long-Term Prognosis of Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(24):e017712. DOI: 10.1161/JAHA.120.017712
3. Neeland IJ, Patel RS, Eshthardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *American Heart Journal*. 2012;164(4):547–552.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.07.007
4. Gabbasov ZA, Avtaeva YN, Melnikov IS, Okhota SD, Caprnda M, Mozos I et al. Kinetics of platelet adhesion to a fibrinogen-coated surface in whole blood under flow conditions. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(9):e23939. DOI: 10.1002/jcla.23939
5. Avtaeva Yu.N., Mel'nikov I.S., Gabbasov Z.A. Real-Time Recording of Platelet Adhesion to Fibrinogen-Coated Surface under Flow Conditions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(1):157–60. [Russian: Автаева Ю.И., Мельников И.С., Габбасов З.А. Регистрация в реальном времени адгезии тромбоцитов на иммобилизованном на оптической подложке фибриногеном покрытии в условиях потока. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2018; 1:48–52]. DOI: 10.1007/s10517-018-4119-5
6. Rana A, Westein E, Niego B, Hagemeyer CE. Shear-Dependent Platelet Aggregation: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019;6:141. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00141
7. Lancellotti S, Sacco M, Basso M, Cristofaro RD. Mechanochemistry of von Willebrand factor. *Biomolecular Concepts*. 2019;10(1):194–208. DOI: 10.1515/bmc-2019-0022
8. Stuklov N.I., Kobelevskaya N.V., Polikarpova T.S., Chistyakova A.V., Ogurtsov P.P. Physiology and pathology of hemostasis. -M.: GEOTAR-Media;2016. - 112 p. [Russian: Стуков Н.И., Кобелевская Н.В., Поликарпова Т.С., Чистякова А.В., Огурцов П.П. Физиология и патология гемостаза. - М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016. - 112с]. ISBN 978-5-9704-3625-7
9. Avdonin P.P., Tsvetaeva N.V., Goncharov N.V., Rybakova E.Yu., Trufanov S.K., Citrina A.A. et al. Von Willebrand factor in norm and pathology. *Membrane and Cell Biology*. 2021;38(4):237–56. [Russian: Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В., Рыбакова Е.Ю., Труфанов С.К., Цитрина А.А. и др. Фактор Виллебранда в норме и при патологии. Биологические мембраны. 2021;38(4):237–56]. DOI: 10.31857/S0233475521040034
10. Rutten B, Maseri A, Cianflone D, Laricchia A, Cristell N, Duran-te A et al. Plasma levels of active Von Willebrand factor are in-creased in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: A multicenter and multiethnic study. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015;4(1):64–74. DOI: 10.1177/2048872614534388
11. Li Y, Li L, Dong F, Guo L, Hou Y, Hu H et al. Plasma von Willebrand factor level is transiently elevated in a rat model of acute myocardial infarction. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015;10(5):1743–9. DOI: 10.3892/etm.2015.2721
12. Chion CKNK, Doggen CJM, Crawley JTB, Lane DA, Rosendaal FR. ADAMTS13 and von Willebrand factor and the risk of myocardial infarction in men. *Blood*. 2007;109(5):1998–2000. DOI: 10.1182/blood-2006-07-038166
13. Willeit P, Thompson A, Aspelund T, Rumley A, Eiriksdottir G, Lowe G et al. Hemostatic Factors and Risk of Coronary Heart Disease in General Populations: New Prospective Study and Updated Meta-Analyses. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55175. DOI: 10.1371/journal.pone.0055175
14. Whincup P, Danesh J, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P et al. von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *European Heart Journal*. 2002;23(22):1764–70. DOI: 10.1053/ehj.2001.3237
15. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective Study of Hemostatic Factors and Incidence of Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96(4):1102–8. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1102
16. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Heart*. 1991;66(5):351–5. DOI: 10.1136/hrt.66.5.351
17. Rumley A, Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, Ford RP. Factor VIII, von Willebrand factor and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly Heart Study. *British Journal of Haematology*. 1999;105(1):110–6. PMID: 10233372
18. Ray KK, Morrow DA, Gibson CM, Murphy S, Antman EM, Braunwald E. Predictors of the rise in vWf after ST elevation myocardial infarction: implications for treatment strategies and clinical outcome. *European Heart Journal*. 2005;26(5):440–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi104
19. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(10):635–41. DOI: 10.1056/NEJM199503093321003
20. Budde U, Pieconka A, Will K, Schneppenheim R. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: Contribution of Multimer Analysis to Diagnosis and Classification. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006;32(5):514–21. DOI: 10.1055/s-2006-947866