

REFERENCES

1. Al'bickiy JuV. Sposoby polucheniya informacii ob ischepannoy zaboлеваemosti podrostkov [Mens of data accessing about «true» adolescent]. Voprosy sovremennoy pediatrii [Current pediatrics]. 2011; 10 (3): 12-15.
2. Baranov AA. Sostoyanie zdorov'ya detey v Rossiyskoy Federacii [The health of children in the Russian Federation]. Pediatriya [Pediatrics]. 2012; 3: 4-9.
3. Tatochenko VK. Bolezni organov dyhaniya u detey: pediatricheskoe rukovodstvo [Respiratory diseases in children: pediatric manual]. Moskva [Moscow]: Pediatr. 2012; 480 p.
4. Rudenko NN. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya shkol'nikov Sankt-Peterburga [Features of the state of health of school students of St. Petersburg]. Voprosy prakticheskoy pediatrii [Current pediatrics]. 2010; 5(2): 121-123.
5. Chebotar' IV. Mehanizmy antibioplennogo immuniteta [Mechanisms of antibiofilm immunity]. Vestnik RAMN [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 2012; 67 (12): 22-29.
6. Bellanti JA. Current concepts of immune interventions in children with respiratory diseases. Respiration. 2008; 61: 37.
7. Vladimirov JuA. Svobodnye radikaly i kletchnaya hemilyuminescenciya [Free radicals and cellular chemiluminescence]. Uspehi biologicheskoy himii [Advances in Biochemistry]. 2009; 49: 341–388.
8. Zanozin OV. Svobodno-radikal'noe okislenie pri saharom diabete 2-go tipa: istochniki obrazovaniya, sostavljajushhie, patogeneticheskie mehanizmy toksichnosti [Free-radical oxidation at a diabetes mellitus of the 2nd type: sources of formation, components, pathogenetic mechanisms of toxicity]. Sovremennye tehnologii v medicine [Current technologies in medicine]. 2010; 3: 104–112.
9. Martin-Gallan P. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in yang diabetic patients with or without subclinical complications. Free Radic Biol Med. 2009; 34 (12): 1563–1574.
10. Timofeeva TG. Sootnoshenie mezhdru lipoperoksidaciy i oksitel'noy modifikaciy belka v pecheni v dinamike tridcatisutochnoy gipokinezii [Relationship between lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in liver in the dynamics of thirty-day hypokinesia]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]. 2012; 2: 143-146.
11. Lisica IV. Ispol'zovanie preparatov, sozdannyh na fosfolipidnoy osnove, v pul'monologicheskoy praktike [The phospholipid-based drugs in pulmonology practice]. Prakticheskaya medicina [Practical medicine]. 2013; 7: 18-23.
12. Amanso AM. Differential roles of NADPH oxidases in vascular physiology and pathophysiology. Front Biosc. 2012; 1 (4): 1044–1064.
13. Borregaard N. Regulation of human neutrophil granule protein expression. Curr Opin Hematol. 2012; 8 (1): 23-27.
14. Holmes MC. Neutrophil modulation of the pulmonary chemokine response to lipopolysaccharide. Shock. 2012; 18 (3): 555–560.
15. Men'shikova EB. Okislitel'nyy stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya [Oxidative stress: pathological conditions and disease]. Novosibirsk: ARTA. 2008; 284 p.
16. Pikuza OI. Narushenie lipidnoy peroksidacii i sostoyanie syvorotochnogo cinka pri vnebol'nichnyh pnevmoniyah u shkol'nikov [Violation of peroxidation and serum zinc in community-acquired pneumonia in school children]. Pediatriya [Pediatrics]. 2012; 91 (2): 30-34.
17. Pikuza OI. Osobennosti sostoyaniya kletchnykh membran pri razlichnykh kliniko-morfologicheskikh variantah vnebol'nichnyh pnevmoniy u detey shkol'nikov [Peculiarities of the state of cell membranes in various clinical and morphological variants of community-acquired pneumonia in schoolchildren]. Pediatriya [Pediatrics]. 2013; 92 (3): 18-21.
18. Mayanskiy DN. Lekcii po klinicheskoy patologii: rukovodstvo dlya vrachey [Lectures on clinical pathology: a guide for physician]. GJeOTAR — media [GEOTAR—Media]. 2008; 464 p.
19. Kravchenko IJe. Ocenka metabolicheskikh sistem acetilirovaniya i okisleniya u bol'nyh streptokokkovymi antigenami i ih terapevticheskaya korekciya ksimidonom [Assessment of metabolic systems of acetylation and oxidation in patients with streptococcal antigens and their therapeutic correction with xymidone]. Kazanskiy medicinskiy zhurnal [Kazan medical journal]. 2008; 4: 452-457.
20. Babachenko IV. Rol' perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashhity v patogeneze koklyusha u detey [Role of lipid peroxidation and antioxidant protection in the pathogenesis of whooping cough in children]. Pediatriya [Pediatrics]. 2006; 3: 24-29.
21. Pikuza AH. Klinicheskoe znachenie mestnykh pokazateley perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashhity u bol'nyh posle yekstracii katarakty [Clinical value of the local parameters of lipid peroxidation and antioxidative defense in patients after cataract extraction]. Vestnik oftal'mologii [Annals of ophthalmology]. 2008; 1: 19-22.
22. Dolgushin II. Neytrofil'nye vnekletchnye lovushki i metody ocenki funkcionalnogo statusa neytrofilov [Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils]. Izdatelstvo RAMN [Publishing house RAMS]. 2009; 208 p.

© Д.М. Рахматуллина, 2017

УДК 616.151.5-07

DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).60-65

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СПОНТАННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

РАХМАТУЛЛИНА ДИНАРА МАНСУРОВНА, очный аспирант кафедры ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, тел. 8-927-421-21-21, e-mail: DiE12@yandex.ru

Реферат. Цель работы — анализ современных данных по методам определения спонтанной агрегации тромбоцитов. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций зарубежных и отечественных авторов, изучены данные клинических и экспериментальных исследований. **Результаты и их обсуждение.** Разработанные методы определения спонтанной активации тромбоцитов как в цельной крови, так и в плазме крови имеют свои преимущества и недостатки в каждом отдельном клиническом опыте. Однако общие механизмы, лежащие в основе такой повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, остаются малоизученными. Спонтанная агрегация тромбоцитов, так же как и повышенная индуцированная их агрегация, не только имеет

важное значение в патогенезе развития и прогрессирования различных заболеваний, но и является одним из независимых прогностических факторов, прежде всего, в плане развития тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций. **Выводы.** Спонтанная агрегация тромбоцитов является важным феноменом при многих патологических состояниях: сердечно-сосудистых заболеваниях, системных васкулитах, новообразованиях, хронических обструктивных заболеваниях легких. Поэтому необходима актуальная коррекция агрегационной активности тромбоцитов при обязательной оценке антиагрегантного эффекта современных антиагрегантных препаратов.

Ключевые слова: методы спонтанной агрегации тромбоцитов, антитромбоцитарная терапия, тромбоциты.

Для ссылки: Рахматуллина, Д.М. Методы спонтанной агрегации тромбоцитов / Д.М. Рахматуллина // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 3. — С.60—65. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).60-65.

THE METHODS OF SPONTANEOUS PLATELET AGGREGATION

RAKHMATULLINA DINARA M., graduate student of the Department of advanced and professional specialist training of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. 8-927-421-21-21, e-mail: DiE12@yandex.ru

Abstract. Aim. Analysis of the recent data on the methods of spontaneous platelet aggregation determination was performed. **Material and methods.** The publications of foreign and native authors, as well as the data from clinical and experimental studies were reviewed. **Results and discussion.** Developed methods for spontaneous platelet activation determination in whole blood and plasma have their advantages and disadvantages in each clinical case. However, the mechanisms determining the tendency of platelets to increase aggregation remain poorly understood. Spontaneous platelet aggregation, as well as increased induced aggregation, plays an important role not only in development and in progression of various diseases. It is also one of independent prognostic factors, especially in case of thrombosis and embolism of different localization. **Conclusion.** Spontaneous platelet aggregation is an important phenomenon relevant to many pathological conditions, such as cardiovascular diseases, systemic vasculitis, malignancy, chronic obstructive pulmonary disease. Therefore, immediate correction of platelet aggregation is required in terms of obligatory evaluation of antiplatelet activity of modern antiplatelet drugs.

Key words: methods of spontaneous platelet aggregation, antiplatelet therapy, platelets.

For reference: Rakhmatullina DM. The methods of spontaneous platelet aggregation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017; 10 (3): 60—65. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(3).60-65.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по распространенности и риску развития осложнений уже более полувека занимает лидирующее положение в списке наиболее значимых социальных проблем.

В Российской Федерации показатели смертности от болезни системы кровообращения превышают показатели стран Западной Европы и Северной Америки [1, 2].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ишемической болезни сердца (2013), медикаментозная терапия включает в себя нитраты, β-блокаторы, антагонисты кальция, гиполипидемические средства. Также важным условием снижения смертности у этой категории пациентов является проведение адекватной пожизненной вторичной кардиоваскулярной профилактики [2], основой которой является антиагрегантная терапия [3]. Все пациенты с верифицированной ишемической болезнью сердца, а именно: перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и/или коронарные вмешательства, такие как баллонная ангиопластика, стентирование, аортокоронарное или маммаро-коронарное шунтирование, нуждаются в пожизненном применении антиагрегантов — ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или клопидогрела. Регулярный прием ацетилсалициловой кислоты пациентами, перенесшими инфаркт миокарда, снижает риск развития повторного инфаркта миокарда на 23%. При невозможности использования ацетилсалициловой кислоты должен использоваться клопидогрел как

средство с доказанной высокой эффективностью и безопасностью [4].

В течение последнего десятилетия у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и/или коронарное вмешательство, применяется препарат тикагрелор.

Существуют значительные отличия между перечисленными выше препаратами. Так, тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел) относятся к необратимым ингибиторам P2Y₁₂-рецепторов, а триазолопиридины (тикагрелор) — к обратимым.

Клопидогрел — наиболее известный и активно применяемый в современной медицине на сегодняшний день антиагрегант после ацетилсалициловой кислоты [5].

В исследовании CURRENT-OASIS-7 проверена гипотеза о возможном клиническом превосходстве высокой («двойной») дозы клопидогрела (600 мг нагрузочная доза с последующим краткосрочным применением 150 мг/сут). В целом различий между результатами испытания у больных, получавших стандартные и более высокие нагрузочную и поддерживающую дозы клопидогрела, не было, что может быть обусловлено отсутствием различий в результатах применения разных режимов лечения клопидогрелом у больных, не подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Среди больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, применение двойной нагрузочной и поддерживающей доз клопидогрела привело к

достоверному уменьшению на 15% событий первичного исхода (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта), на 22% риска инфаркта миокарда и на 42% риска определенного тромбоза стента [6].

Несмотря на широкую доказательную базу эффективности данного препарата клопидогрел обладает рядом недостатков, к которым можно отнести отсроченное антиагрегантное действие, так как клопидогрел является пролекарством, что требует большего времени для активации, максимальное подавление рецепторов аденозиндифосфата наступает только на 4—5-й день регулярного приема. Кроме того, отмечается вариабельность антитромботического эффекта клопидогрела у разных пациентов, что может быть обусловлено рядом фармакокинетических факторов, в том числе недостаточной ударной и поддерживающей дозой препарата, нарушением его всасывания и образованием активного метаболита, лекарственным взаимодействием, в частности с ингибиторами протонной помпы, которые часто назначаются для профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7, 8].

Тикагрелор является обратимым антагонистом P2Y₁₂-рецепторов прямого действия. Препарат, в отличие от клопидогрела, представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита [9].

Тикагрелор вызывает более выраженное, чем клопидогрел, ингибирование агрегации тромбоцитов, которое раньше проявляется и раньше проходит. Эти данные были получены в исследовании ONSET-OFFSET, в котором сравнивали антитромбоцитарные эффекты тикагрелора и клопидогрела (в высокой нагрузочной дозе) [6].

Эффективность тикагрелора и клопидогрела в предупреждении сердечно-сосудистых событий сравнили в многоцентровом двойном слепом исследовании PLATO у 18624 больных, доставленных в больницу, с острым коронарным синдромом с подъемом или без подъема сегмента ST. Схема применения тикагрелора в PLATO: 180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в сут, схема применения клопидогрела: 300—600 мг нагрузочная доза, затем 75 мг в сут. Через 12 мес первичная конечная точка (составная, включавшая смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда или инсульт) имела место у 9,8% больных, получавших тикагрелор, и у 11,7% больных, получавших клопидогрел. Частота случаев смерти от любой причины была также меньше у больных, получавших тикагрелор (4,5%), против 5,9% больных, получавших клопидогрел. Достоверных различий в частоте крупных кровотечений между группами, получавшими тикагрелор и клопидогрел (соответственно 11,6% и 11,2%), обнаружено не было, но тикагрелор ассоциировался с большей частотой крупных кровотечений, не связанных с операциями шунтирования коронарных артерий (4,5% и 3,8%), включая большее число случаев фатальных

внутричерепных кровотечений, но меньшее число приведших к смерти (фатальных) кровотечений других типов [6].

Согласно исследованиям, частота развития «больших», или «тяжелых», кровотечений при остром коронарном синдроме может составлять от 1 до 10%, в зависимости от вида выполняемой реваскуляризации и применяемой терапии [10].

По данным исследования CRUSADE, частота любых кровотечений при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST составила от 3,1 до 19,5%, в зависимости от исходной клинической тяжести заболевания и избранной стратегии ведения (инвазивной или консервативной) [11].

Эффективность и безопасность проводимой антиагрегантной терапии в ранние и отдаленные сроки после сосудистого события могут оцениваться как клинический анализ и как лабораторные методы, к которым относится изучение спонтанной агрегации тромбоцитов.

Спонтанная агрегация представляет собой процесс образования микроагрегатов, инициируемый при перемешивании суспензии тромбоцитов без добавления экзогенных индукторов.

Известно, что спонтанная агрегация иногда выявляется у здоровых лиц, повышена у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и, по данным отдельных исследований, может быть фактором риска развития тромботических событий [12].

Большинство методов исследования спонтанной агрегации тромбоцитов можно разделить по принципу их выполнения на две основные группы:

1) оптические (измерение оптической плотности суспензии тромбоцитов);

2) визуальные (непосредственная морфологическая оценка агрегированных тромбоцитов или изменение их количества).

Оценивают как наличие агрегатов тромбоцитов в исследуемой плазме или цельной крови, так и агрегационную активность тромбоцитов в ответ на неспецифические стимулы (длительное вращение в центрифуге, встряхивание). Иногда наличие спонтанной агрегации тромбоцитов оценивают по степени их дезагрегации.

Наиболее распространенным методом оценки как индуцированной, так и спонтанной агрегации тромбоцитов является *турбодиметрический метод Борна* [9], основанный на исследовании изменений оптической плотности плазмы. Этот метод применяется в анализаторе Verify Now P2Y₁₂-рецепторов, основан на измерении агрегации, используется цельная кровь. Осуществляется турбодиметрическое распознавание агрегации тромбоцитов в крови, пропускаемой через картриджи, содержащие комбинацию аденозиндифосфата с простагландином E₁. Преимуществом прибора является то, что измерение выполняется на месте, прикроватно, полностью автоматизировано. Однако применение в клинической практике ограничивает высокая стоимость одноразовых кювет.

Метод Friedlander заключается в том, что из цитратной крови, взятой из локтевой вены, готовится

богатая тромбоцитами плазма путем центрифугирования при комнатной температуре. Агрегация тромбоцитов измеряется турбодиметрическим способом. Недостатком данного метода можно назвать возможную неточность данных из-за фактора «перемещения» [13].

Определение спонтанной агрегации тромбоцитов по степени дезагрегации *in vitro* осуществляется с помощью оптического агрегометра; записывают кривую дезагрегации после добавления к богатой тромбоцитами плазме раствора динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты [14].

Исследование спонтанной агрегации тромбоцитов с помощью лазерных агрегометров. Метод предложен в 1989 г. З.А. Габбасовым и соавт. [15], основан на анализе флуктуаций светопропускания (ФСП), вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале. Преимуществом данного метода является то, что относительная дисперсия таких флуктуаций пропорциональна среднему размеру агрегатов и используется для исследования кинетики агрегации. Метод отличается высокой чувствительностью, что делает его пригодным для исследования спонтанной агрегации, агрегации под действием низких концентраций индукторов, а также агрегации субклеточных частиц и макромолекул. Недостатком данного метода можно назвать то, что показатель агрегации отражает только относительное увеличение среднего радиуса агрегатов и равен нулю при отсутствии агрегации. Данный метод применяется в оптической агрегометрии с помощью лазерного анализатора 230-LA (НПФ «Биола»).

Метод Г.Я. Левина и М.Н. Егорихиной заключается в вычислении интегральной оптической плотности суспензии тромбоцитов, помещенных между двумя плоскопараллельными пластинами, вращающимися навстречу друг другу, в условиях сдвигового потока. Преимуществом метода считается видеозапись процесса и последующая компьютерная обработка полученных микрофото-снимков с помощью специально разработанной программы [16]. По методу Н.И. Тарасовой (1982) учитывается убыль тромбоцитов из цельной цитратной крови [17].

Проточная цитометрия является современной технологией быстрого оптического измерения параметров клетки, ее органелл и происходящих в ней процессов. Методика заключается в характеристике светорассеяния лазерного луча при прохождении через него клетки в струе жидкости. Степень световой дисперсии позволяет получить представление о размерах и структуре клетки. Методом проточно-цитофлуориметрического анализа можно изучить функцию тромбоцитов во взвеси отмытых тромбоцитов, в плазме, богатой тромбоцитами, и цельной крови. Проточная цитометрия цельной крови дает возможность изучить функциональные особенности тромбоцитов в естественных условиях с учетом взаимодействия с другими клетками крови. Используя этот метод диагностики, определяют степень активации тром-

боцитов, являющуюся показателем склонности к тромбозам, что, в свою очередь, играет важную роль в оценке патогенеза многих заболеваний. Определение гиперактивности тромбоцитов методом проточной цитометрии проводят у пациентов с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, транзиторной ишемической атакой, преэклампсией, плацентарной недостаточностью, сахарным диабетом, серповидно-клеточной анемией, болезнью периферических сосудов, инсультом. Данный метод позволяет выявить группу пациентов, кому показана антиагрегантная терапия, подобрать эффективное лекарственное средство [12, 18, 19, 20].

Анализатор Plateletworks. Преимущество метода — тест прикроватный, полуавтоматический, прост в использовании, результат получают через 5 мин. Надо учитывать необходимость точной калибровки анализатора перед исследованием. Результаты коррелируют с данными агрегометрии. Требуется стандартный импедансный счетчик клеток. Метод также используют для контроля эффективности лечения антиагрегантными препаратами [21].

Анализатор IMPACT-R (Diamed, Швейцария). Основан на адгезии тромбоцитов и силах (напряжения), возникающих при трении слоев движущейся крови. Используется цельная кровь [21].

Анализатор PFA-100 (Siemens, Германия). Основан на действии на тромбоциты сил, возникающих при трении слоев движущейся крови. Тест чувствителен к дефектам тромбоцитарных рецепторов и гранул, нарушениям секреции, дефектам фактора Виллебранда [22]. Метод прост в использовании, позволяет изучить функцию тромбоцитов в течение нескольких минут у постели больного. Однако метод недостаточно чувствителен к дефектам средней степени выраженности и может дать отрицательный результат у пациентов с болезнью недостаточного накопления, нарушениями первичной секреции, с синдромом Германски — Пудлака, болезнью Виллебранда I типа средней тяжести, синдромом Квебека. При исследовании может быть получен ложноположительный результат у пациентов с нормальной функцией тромбоцитов. Ограничивает метод высокая стоимость одноразовых картриджей [23].

В исследовании POPULAR оценивалось прогностическое значение разных тестов у пациентов, получавших клопидогрел после elective коронарного вмешательства. В исследовании участвовало 1069 человек. Оценка функции тромбоцитов проводилась различными методами, в том числе оптической агрегометрией, Verify Now (P2Y12-тест), PFA-100 с использованием картриджей INNOVANCE PFAP2Y, IMPACT-R, Plateletworks. Оказалось, что с первичной конечной точкой (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, тромбоз стента, ишемический инсульт в течение 1 года) статистически значимо ассоциированы результаты оптической агрегометрии, Verify Now, Plateletworks и INNOVANCE PFAP2Y. Однако проведенный ROC-анализ ре-

зультатов тестов показал, что все эти методы обладают всего лишь умеренной способностью различать пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. В дальнейшем был проведен метаанализ 11 исследований с оценкой прогностической значимости четырех тестов: оптической агрегатометрии с использованием в качестве индукторов аденозиндифосфата и коллагена или только аденозиндифосфата, фосфорилирование VASP, мультканальной импедансной агрегатометрии и Verify Now. Высокая агрегация тромбоцитов была ассоциирована с увеличением риска тромбоза стента в 3,8 раза по сравнению с пациентами с нормальной агрегацией тромбоцитов. Для каждого метода оценивалась предтестовая и посттестовая вероятность тромбоза стента. Оказалось, что по прогностической ценности эти тесты можно расположить следующим образом:

- оптическая агрегатометрия с двумя индукторами и фосфорилирование VASP;
- мультканальная агрегатометрия;
- оптическая агрегатометрия с использованием только аденозиндифосфата;
- Verify Now.

Данный ряд прогностической значимости тестов выстроен только в отношении риска тромбоза стента [23].

Спонтанная агрегация тромбоцитов является важным феноменом при многих патологических состояниях. Однако механизмы, лежащие в основе такой повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, остаются малоизученными. Спонтанная агрегация тромбоцитов, так же как и повышенная индуцированная их агрегация, не только имеет важное значение в патогенезе развития и прогрессирования различных заболеваний, но и является одним из независимых прогностических факторов, прежде всего в плане развития тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций. Поэтому изучение агрегационной активности тромбоцитов является актуальным.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор принимал участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко, И.И. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур / И.И. Шевченко, А.Д. Эрлих, Р.Р. Исламов // Кардиология. — 2013. — Т. 8. — С.4—10.
2. Огарков, М.Ю. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х у коренного и неренного населения Горной Шории / М.Ю. Огарков, О.Л. Барбараш, Я.В. Казачек // Сибирский научный медицинский журнал. — 2004. — Т. 24 (1). — С.108—111.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Национальные рекомендации / ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 6. — Прил. 4. — С.31.
4. Комаров, А.Л. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А.Л. Комаров, О.О. Шахматова, Т.А. Илющенко // Кардиология. — 2013. — Т. 52, № 1. — С.14.
5. Сумароков, А.Б. Новые дезагрегантные препараты: ч. 2 / А.Б. Сумароков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2011. — Т. 7, № 5. — С.637.
6. Norgard, N.B. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors / N.B. Norgard, K.D. Mathews, G.C. Wall // Ann. Pharmacother. — 2009. — Vol. 43. — P.1266—1274.
7. Jilma, B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction / B. Jilma // J. Lab. Clin. Med. — 2001. — Vol. 138. — P.152—163.
8. URL: <http://www.athero.ru/CURRENT-PLATO.pdf>
9. Snoop, J.D. Clopidogrel non responsiveness in patients under-going percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis / J.D. Snoop, M.M. Hovens // Am. Heart J. — 2007. — Vol. 154. — P.221—231.
10. Rao, V.S. Hemorrhage in Patients With Acute Coronary Syndrome: From Annoying Observation to Major Challenge / V.S. Rao // Rev. Esp. Cardiol. — 2010. — Vol. 63 (1). — P.1—4.
11. Subherwal, S. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction/ S. Subherwal, R.G. Bach, A.Y. Chen // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51, suppl. A. Abstr. — P.806—809.
12. Aleil, B. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases / B. Aleil, C. Ravanat, J. Cazenave // J. Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3. — P.85—92.
13. Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика / С.П. Гиляревский, В.А. Орлов, И.М. Кузьмина, А.Г. Ларин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2012. — Т. 8, № 4. — С.531—532.
14. Способ исследования внутрисосудистой агрегации тромбоцитов in vitro: пат. 2102754 Рос. Федерации.
15. Габбасов, З.А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З.А. Габбасов // Лабораторное дело. — 1989. — № 10. — С.15—18.
16. Егорихина, М.Н. Фибриноген и агрегация тромбоцитов (на модели термической травмы) / М.Н. Егорихина, Г.Я. Левин // Ярославский педиатрический вестник. — 2010. — Т. 3, № 4. — С.61—66.
17. Тарасова, Н.И. Способ количественной оценки спонтанной агрегации тромбоцитов / Н.И. Тарасова // Тромбообразование и патология гемостаза: сб. тр. — Томск, 1982. — С.112.
18. Fox, S.C. Quantitation of platelet aggregation and microaggregate formation in whole blood by flow cytometry

- / S.C. Fox, R. Sasae, S. Janson // *Platelets*. — 2004. — Vol. 15. — P.85—93.
19. Sbrana, S. Relationships between optical aggregometry (type born) and flow cytometry in evaluating ADP-induced platelet activation / S. Sbrana, F.D. Pina, A. Rizza // *Clinical Cytometry*. — 2008. — Vol. 74. — P.30—39.
 20. Сироткина, О.В. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.В. Сироткина, Н.А. Боганькова, А.Б. Ласковец // *Медицинская иммунология*. — 2010. — Т.12, № 3. — С.213—218.
 21. Harrison, P. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction / P. Harrison, M. Robinson, R. Liesner // *Clin. Lab. Haematol.* — 2002. — Vol. 24. — P.225—232.
 22. Campbell, J. Plateletworks: a novel point of care platelet function screen / J. Campbell, H. Ridgway, D. Carville // *Mol. Diagn. Ther.* — 2008. — Vol. 12. — P.253—258.
 23. Breet, N.J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation / N.J. Breet, J.W. Werkum, H.J. Bouman // *JAMA*. — 2010. — Vol. 303, № 8. — P.754—762.
 9. Snoep JD, Hovens MM. Clopidogrel non responsiveness in patients under-going percutaneous coronaryintervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2007; 154: 221-231.
 10. Rao VS. Hemorrhage in Patients With Acute Coronary Syndrome: From Annoying Observation to Major Challenge. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (1): 1–4. doi:10.1016/S1885-5857(10)70001-3
 11. Subherwal S, Bach RG, Chen AY. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Amer Coll Cardiol*. 2008; 51 (A): 806–809.
 12. Aleil B, Ravanat C, Cazenave J. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 85-92.
 13. Giljarevskij SR, Orlov VA, Kuz'mina IM, Larin AG. Al'ternativnye podhody k primeneniju dvuhkomponentnoj antiagregantnoj terapii u bol'nyh s ostrym koronarnym sindromom: dokazatel'stva, rekomendacii i real'naja praktika [Alternative approaches to the use of two-component antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: evidence, recommendations and real practice]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]*. 2012; 8 (4): 531-532.
 14. Sposob issledovanija vnutrisosudistoj agregacii trombocitov invitro : patent 2102754 Ros Federacii [Method for the study of intravascular platelet aggregation in vitro: patent].
 15. Gabbasov ZA. Novyj vysokochuvstvitel'nyj metod analiza agregacii trombocitov [A new highly sensitive method for the analysis of platelet aggregation]. *Laboratornoe Delo [Laboratory work]*. 1989; 10: 15-18.
 16. Egorihina MN. Fibrinogen i agregacija trombocitov (na modeli termicheskoj travmy) [Fibrinogen and platelet aggregation]. *Jaroslavskij pediatricheskij vestnik [Yaroslavl Pediatric Herald]*. 2010; 4 (3): 61-66.
 17. Tarasova NI. Sposob kolichestvennoj ocenki spontannoj agregacii trombocitov [The method of quantitative evaluation of spontaneous platelet aggregation]. *Tromboobrazovanie i patologija gemostaza [Thrombosis and pathology of hemostasis]*. 1982; 112.
 18. Fox SC, Sasae R, Janson S. Quantitation of platelet aggregation and microaggregate formation in whole blood by flow cytometry. *Platelets*. 2004; 15: 85-93.
 19. Sbrana S, Pina FD, Rizza A. Relationships between optical aggregometry (type born) and flow cytometry in evaluating ADP-induced platelet activation. *Clinical Cytometry*. 2008; 74: 30-39.
 20. Sirotkina OV, Bogan'kova NA, Laskovec AB. Immunologicheskie metody v ocenke funkcional'noj aktivnosti trombocitov u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevanijami [Immunological methods in assessing the functional activity of thrombocytes in patients with cardiovascular diseases]. *Medicinskaya immunologija [Medical Immunology]*. 2010; 12 (3): 213-218.
 21. Harrison P, Robinson M, Liesner R. The PFA-100: a potential rapid screening tool for the assessment of platelet dysfunction. *Clin Lab Haematol*. 2002; 24: 225-232.
 22. Campbell J, Ridgway H, Carville D. Plateletworks: a novel point of care platelet function screen. *Mol Diagn Ther*. 2008; 12: 253-258.
 23. Breet NJ, Werkum JW, Bouman HJ. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*. 2010; 303 (8): 754–762.

REFERENCES

1. Shevchenko II, Jerlih AD, Islamov RR. Sravnenie dannyh registrov ostryh koronarnyh sindromov REKORD i REKORD-2: lechenie i ego ishody v stacionarah, ne imejushih vozmozhnosti vypolnenija invazivnyh koronarnyh procedur [Comparison of the data of the registers of acute coronary syndromes REKORD and REKORD-2: treatment and its outcomes in hospitals not able to perform invasive coronary procedures]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2013; 8: 4-10.
2. Ogarkov MJu, Barbarash OL, Kazachek JV. Rasprostranennost' komponentov metabolicheskogo sindroma X u koren'nogo i nekoren'nogo naselenija Gornoj Shorii [The prevalence of components of the metabolic syndrome x in the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoria]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal]*. 2004; 24 (1): 108-111.
3. VNOK [GNCC]. Nacional'nye rekomendacii: diagnostika i lechenie stabil'noj stenokardii [National Recommendations: diagnosis and treatment of stable angina pectoris]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention]*. 2011; 6 (4): 31.
4. Komarov AL, Shahmatova OO, Iljushhenko TA. Faktory, opredeljahushhie prognoz u bol'nyh so stabil'noj formoj ishemicheskoj bolezni serdca (po rezul'tatam pjatiletnego prospektivnogo nabljudenija) [Factors determining the prognosis in patients with stable form of coronary heart disease (based on the results of a five-year prospective observation)]. *Kardiologija [Cardiology]*. 2013; 52 (1): 14.
5. Sumarokov AB. Novye dezagregantnye preparaty [New disaggregant drugs]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]*. 2011; 7 (5): 637.
6. Norgard NB, Mathews KD, Wall GC. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2009; 43: 1266-1274.
7. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med*. 2001; 138: 152-163.
8. <http://www.athero.ru/CURRENT-PLATO.pdf>