

Провоспалительные биомаркеры и агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца

Трубачева О.А.¹, Кологривова И.В.¹, Шнайдер О.Л.¹, Петрова И.В.², Васильев В.Н.², Ковалев И.В.², Якимович И.Ю.²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель: определить концентрации и выявить связь биомаркеров (эндокана-1, белка, связывающего жирные кислоты, 4 (FABP 4), плацентарного фактора роста (PLGF), онкостатина М с показателями коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. У пациентов с ИБС ($n = 51$ человек) определяли сывороточную концентрацию эндокана-1, уровень FABP 4, PLGF, онкостатина М и показатели агрегации тромбоцитов (коллаген в концентрации и 10 мкмоль/л). Пациенты разделены на группы с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ) и без нее. Определялись коэффициенты корреляции между концентрациями провоспалительных биомаркеров и показателями агрегации тромбоцитов.

Результаты. У всех обследованных пациентов с ИБС вне зависимости от остаточной реактивности тромбоцитов повышена концентрация эндокана-1 и FABP 4 по сравнению с референсными значениями. У пациентов с ВОРТ концентрация эндокана-1 и PLGF значимо выше, а концентрации FABP 4 и онкостатина М ниже, чем в первой группе. У пациентов с ВОРТ выявлена корреляция между концентрацией эндокана-1 и степенью агрегации тромбоцитов в присутствии 2 мкмоль/л коллагена ($\rho = 0,48$; $p = 0,01$), концентрацией PLGF и степенью агрегации в присутствии 10 мкмоль/л коллагена ($\rho = 0,58$; $p = 0,01$), а также между концентрацией FABP 4 и размерами агрегатов при обеих концентрациях коллагена ($\rho = 0,42$; $p = 0,03$) и ($\rho = 0,70$; $p = 0,01$) и со степенью агрегации в присутствии 10 мкмоль/л коллагена ($\rho = 0,43$; $p = 0,01$).

Заключение. У пациентов с ВОРТ увеличено содержание факторов (эндокан-1, PLGF), способствующих росту бляшки, а у пациентов без таковой – факторов активации тромбоцитов (FABP 4, онкостатин М), что обуславливает персонализированный подход к назначению терапии для больных этих групп. У пациентов с ИБС показатели агрегации тромбоцитов ассоциированы с концентрациями провоспалительных биомаркеров, которые способствуют развитию эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: агрегация, тромбоцит, коллаген, ишемическая болезнь сердца, биомаркеры

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

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ кардиологии № 122020300043-1.

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

Для цитирования: Трубачева О.А., Кологривова И.В., Шнайдер О.Л., Петрова И.В., Васильев В.Н., Ковалев И.В., Якимович И.Ю. Провоспалительные биомаркеры и агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):130–136. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-130-136>.

Proinflammatory biomarkers and platelet aggregation activity in patients with coronary artery disease

Trubacheva O.A.¹, Kologrivova I.V.¹, Schnaider O.L.¹, Petrova I.V.², Vasiliev V.N.², Kovalev I.V.², Yakimovich I.Yu.²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To determine concentrations and identify the relationship of biomarkers (endocan / cell-specific molecule-1, fatty acid binding protein 4 (FABP 4), placental growth factor (PIGF), oncostatin M), with parameters of collagen-induced platelet aggregation in patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. In patients with CAD ($n = 51$), serum levels of endocan, FABP 4, PIGF, oncostatin M, and platelet aggregation indices (collagen at concentrations of 2 and 10 mmol / l) were determined. Patients were divided into groups with and without high residual platelet reactivity (HRPR). Correlation coefficients between concentrations of proinflammatory biomarkers and platelet aggregation indices were determined in patients of both groups.

Results. In patients with HRPR, the concentrations of endocan and PIGF were significantly higher, and the concentrations of FABP4 and oncostatin M were lower than in the first group. In patients with HRPR, a correlation was found between the concentration of endocan and the degree of platelet aggregation in the presence of 2 mmol / l of collagen ($\rho = 0.48$; $p = 0.01$), between the concentration of PIGF and the degree of platelet aggregation in the presence of 10 mmol / l of collagen ($\rho = 0.58$; $p = 0.01$), as well as between the concentration of FABP 4 and the size of aggregates at both collagen concentrations ($\rho = 0.42$; $p = 0.03$) and ($\rho = 0.70$; $p = 0.01$) and the degree of platelet aggregation in the presence of 10 mmol / l of collagen ($\rho = 0.43$; $p = 0.01$).

Conclusion. In all examined CAD patients, regardless of the residual platelet reactivity, the levels of endocan and FABP 4 increased compared to the reference values. In patients with HRPR, the content of parameters (endocan, PIGF) contributing to plaque growth was elevated, and in patients without HRPR, the levels of platelet-activating factors (FABP 4, oncostatin M) were increased, which determines a personalized approach to prescribing therapy for these groups of patients. In patients with CAD, platelet aggregation indices were associated with concentrations of proinflammatory biomarkers (endocan, PIGF, and FABP 4), which contribute to the development of endothelial dysfunction.

Keywords: aggregation, platelet, collagen, coronary artery disease, biomarkers

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

Source of financing. The study was conducted within the basic research topic of Cardiology Research Institute No. 122020300043-1.

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

For citation: Trubacheva O.A., Kologrivova I.V., Schnaider O.L., Petrova I.V., Vasiliev V.N., Kovalev I.V., Yakimovich I.Yu. Proinflammatory biomarkers and platelet aggregation activity in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):130–136. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-130-136>.

ВВЕДЕНИЕ

В России, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, лидирующую позицию среди сердечно-сосудистой патологии (ССП) по-прежнему занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приема антиагрегантных препаратов широкого спектра у пациентов ассоциируется с развитием ишемических осложнений, что доказано в многочисленных исследованиях и данных метаанализа [1–3]. Основными причинами развития ИБС является стеноз коронарных сосудов и микрососудистая эндотелиальная дисфункция [4].

Известно, что эндокан выступает в роли маркера эндотелиальной дисфункции, его высвобождение является одним из самых ранних патогенетических событий, наблюдаемых при атеросклерозе, тромбозе и хронической сердечной недостаточности [5]. Обсуждается первостепенная роль тромбоцитов в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы как модуляторов воспалительных реакций иммунного ответа, которые сегодня рассматриваются в качестве ведущего механизма развития атеросклероза. Провоспалительные цитокины способствуют экспрессии ферментов, приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) с последующим ее разрывом [6]. После разрыва АСБ макрофаги и гладкомышечные клетки продуцируют тканевой фактор, запускающий каскад коагуляции, приводящий к тромбозу. Тромбоциты активируются вследствие их взаимодействия с коллагеном экстрацеллюлярного матрикса бляшки. Показано, что онкостатин М может способствовать развитию атеросклеротического поражения и дестабилизации сосудов [7, 8]. Довольно часто тромбоз развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза АСБ коронарных артерий [4]. Так, развитие артериальных и венозных тромбозов ассоциировалось с увеличением содержания плацентарного фактора роста (PLGF) у пациентов с антифосфолипидным синдромом [9].

Биохимические маркеры являются важнейшим инструментом для своевременной диагностики и прогнозирования риска развития ССП [10]. Как клинические, так и экспериментальные данные показали, что белок, связывающий жирные кислоты, 4 (FABP 4) играет важную роль в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца, и он напрямую связан с гипертрофией левого желудочка и сердечной дисфункцией [11, 12]. Многомаркерный подход должен более точно отражать ключевые звенья патогенеза и биохимических взаимодействий по сравнению с использованием отдельных показателей. В связи с

этим наблюдается растущий интерес к разработке и использованию именно комбинаций биомаркеров.

В настоящей работе будут определены концентрации провоспалительных биомаркеров (эндокана-1, FABP 4, PLGF и онкостатина М) у пациентов с ИБС с наличием и отсутствием ВОРТ и проведена оценка их взаимосвязи с показателями коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. Знания в данной области исследований актуальны как для клинической, так и для фундаментальной медицины.

Цель: определить концентрации и выявить связь провоспалительных биомаркеров с показателями коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное простое сравнительное исследование. В исследование включен 51 пациент с ИБС (75% из них мужчины). Набор пациентов проводился на базе НИИ кардиологии в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В исследование включены пациенты в возрасте от 41 года до 83 лет. Все обследованные пациенты получали комбинированную базисную терапию в соответствии с рекомендациями для лечения ИБС.

Критерии включения в исследование: стабильная форма ИБС и непрерывный прием антиагрегационной терапии в течение 6 мес (кардиомагнил, 75 мг). Критерии исключения из исследования: сочетанная антиагрегантная терапия, острые сосудистые осложнения давностью менее 6 мес, тяжелая сопутствующая патология, клинические и лабораторные признаки острого воспаления, отказ от участия в исследовании.

Для получения сыворотки крови цельную периферическую кровь пациентов, стабилизированную 3,8%-м цитратом натрия, центрифугировали при скорости 3 000 об/мин в течение 15 мин при комнатной температуре. Полученные образцы сывороток крови хранились при –40 °С. В образцах определялись концентрации провоспалительных биомаркеров: эндокана-1, FABP 4, PLGF и онкостатина М. Исследование проходило на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ методом мультиплексного иммуноанализа (FLEXMAP 3D на платформе Luminex Corporation, США) и диагностической панели Human Cardiovascular Disease Panel 1 (Merck KGaA, Darmstadt, Германия). Определение параметров коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов проводили методом Г. Борна в модификации З.А. Габасова на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия).

Для выделения суспензии тромбоцитов кровь забирали в пробирки с 3,8%-м цитратом натрия в качестве антикоагулянта. Все образцы исследовали с использованием стандартного подхода (далее – методика 1), а также собственной запатентованной методики (далее – методика 2). В первом случае индуктор агрегации коллаген вносился однократно в конечной концентрации 2 мкмоль/л на 10-й с измерения. Согласно второму подходу, параметры агрегации определялись на фоне пятикратного внесения коллагена по 2 мкмоль/л на 10-й с, 1-, 2-, 3- и 4-й мин исследования агрегации тромбоцитов с конечной концентрацией в пробе 10 мкмоль/л [3].

О степени агрегации тромбоцитов (%) судили по максимальной величине светопропускания, а о размере агрегата – по кривой среднего размера агрегатов (отн. ед.). Обследованные пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу ($n = 27$) вошли пациенты, у которых отсутствовала ВОРТ. Степень коллаген-индуцированной агрегации, измеренная обеими методиками, не превышала 60%, а размер агрегатов составил менее 4 отн. ед. Во 2-ю группу включили пациентов ($n = 24$), у которых степень агрегации была $\geq 60\%$, а размер агрегатов ≥ 4 отн. ед. хотя по одной из методик. Показатели определялись по обеим методикам. Согласно [3], пациенты 2-й группы соответствовали группе лиц, имеющих ВОРТ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS (версия 19), Statistica 10.0. Для оценки распределения количественных признаков был использован критерий Шапиро – Уилка. Статистическую значимость различий для двух независимых выборок оценивали

с использованием U -критерия Манна – Уитни. Для сравнения с заданным значением по одному признаку использовали t -тест Стьюдента, после применения метода преобразования данных Бокса – Кокса. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) использовали для оценки взаимосвязи между переменными. Данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом $Me (Q_1; Q_3)$. Результаты сравнительного и корреляционного анализа считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели агрегации тромбоцитов у пациентов, отнесенных к 1-й и 2-й группе, достоверно отличались согласно [3]. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, стажу заболевания ИБС, количеству перенесенных инфарктов миокарда и сопутствующей патологии. Медикаментозная терапия статистически значимо не различалась между группами пациентов (аспирин, антагонисты кальция, статины, диуретики, нитриты, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Концентрации эндокана-1 и FABP 4 в обеих группах пациентов значительно превышали максимальные референсные значения. Так, концентрация FABP 4 была увеличена по сравнению с референсными значениями в 10 раз (таблица). Концентрации эндокана-1 и PLGF были значимо повышены в группе пациентов с ВОРТ по сравнению с пациентами 1-й группы, а концентрация FABP 4 и онкостатина М, напротив, была снижена (таблица).

Таблица

Концентрации биомаркеров у пациентов с ИБС и их референсные значения				
Показатель	Группа 1, $n = 27$, $Me (Q_1; Q_3)$	Группа 2, $n = 24$, $Me (Q_1; Q_3)$	Значение p между группами	Референсные значения, C_{cp} (Мин.; Макс.)
Эндокан-1, нг/мл	2,13 ($p = 0,02$) (1,89; 2,66)	2,61 ($p = 0,01$) (2,07; 2,96)	0,03	0,94 (0,65; 1,72)
PLGF, пг/мл	4,22 (2,86; 12,19)	9,51 (5,48; 18,73)	0,01	8,72 (0,0; 39,98)
FABP4, нг/мл	68,74 ($p = 0,01$) (45,60; 75,44)	51,52 ($p = 0,01$) (25,59; 55,47)	0,02	5,34 (0,0; 11,83)
Онкостатин М, пг/мл	26,12 (5,02; 45,68)	14,93 (2,98; 28,45)	0,04	22,73 (4,07; 53,83)

Примечание. p – уровень значимости различий между группами пациентов с ИБС и в сравнении с референсным значением.

Проведенный корреляционный анализ выявил следующее. В 1-й группе обследованных (пациенты без ВОРТ) обнаружена положительной корреляционная связь между концентрацией PLGF и размером агрегатов по обеим методикам агрегации ($\rho = 0,39$; $p = 0,01$) и ($\rho = 0,62$; $p = 0,02$). Кроме того, обнаружена корреляция между концентрацией онкостатина М и степенью агрегации, определенной в присутствии 10 мкмоль/л коллагена ($\rho = 0,82$; $p = 0,01$).

Во 2-й группе лиц (пациенты с ВОРТ) были выявлены корреляционные связи между концентрацией

эндокана-1 и степенью агрегации, определенной в присутствии 2 мкмоль/л коллагена ($\rho = 0,48$; $p = 0,01$), а также между концентрацией PLGF и степенью агрегации, измеренной в присутствии 10 мкмоль/л коллагена ($\rho = 0,58$; $p = 0,03$). Кроме того, выявлены корреляционные связи между концентрацией FABP 4 и размером агрегатов, измеренном в присутствии двух концентраций коллагена ($\rho = 0,42$; $p = 0,04$), ($\rho = 0,70$; $p = 0,01$), а также и со степенью агрегации в присутствии 10 мкмоль/л коллагена ($\rho = 0,43$; $p = 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящая работа носила характер открытого одноцентрового одномоментного наблюдения. В проведенном исследовании установлено, что у пациентов 2-й группы с ВОРТ увеличено содержание факторов эндокана-1 и PLGF, которые могут способствовать росту атеросклеротических бляшек, а у пациентов 1-й группы без ВОРТ повышались показатели, способствующие активации тромбоцитов, FABP 4 и онкостатина М. Кроме того, мы показали, что у пациентов с ИБС уровень агрегации тромбоцитов ассоциирован с концентрацией провоспалительных биомаркеров (эндокан-1, PLGF и FABP 4), которые способствуют развитию эндотелиальной дисфункции.

В настоящей работе концентрация эндокана-1 и FABP 4 была существенно повышена у пациентов обеих групп по сравнению с референсными значениями, что свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИБС [13]. Как известно, эндотелиальная дисфункция является одним из самых ранних патогенетических событий при развитии атеросклероза, гипертонической болезни, тромбоза [14]. Повышение уровня эндокана-1, являющегося потенциальным маркером воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 15], обнаруженное в настоящем исследовании, подтверждает эту теорию. Кроме того, выявленная корреляционная связь между концентрацией эндокана-1 и агрегацией тромбоцитов у пациентов с ВОРТ (2-я группа) свидетельствует о дисфункции эндотелия, приводящей к повышенному тромбообразованию. Продукты активации тромбоцитов способствуют высвобождению эндокана культурой эндотелиальных клеток *in vitro*, что было выражено у пациентов с трансфузионными осложнениями [5].

Десятикратное увеличение концентрации FABP 4 у пациентов обеих групп подтверждает проатерогенное и протромботическое действие этого маркера. Было показано, что FABP 4 опосредует ингибирование рецептора, который активируется пролифераторами пероксисом (PPAR)- γ [16]. Последний, в свою очередь, ингибирует активацию тромбоцитов и высвобождение из них активных медиаторов [17]. FABP 4 играет важную роль в развитии атеросклероза и ИБС и связан с гипертрофией левого желудочка и сердечной дисфункцией [11, 12]. Протромботическая роль FABP 4 в настоящем исследовании подтверждается и выявленными корреляционными взаимосвязями между его концентрацией и размером агрегатов у пациентов с ВОРТ.

В группе пациентов с ВОРТ отмечалась повышенная концентрация PLGF по сравнению с 1-й группой

пациентов. PLGF способствует неоангиогенезу при ИБС, что рассматривается как приспособительная реакция, направленная на улучшение перфузии ишемизированного миокарда за счет увеличения количества и размера артериальных коллатералей [9, 18].

В то же время в исследовании установлены корреляционные связи PLGF с параметрами агрегации тромбоцитов в обеих группах. PLGF – плацентарный фактор роста, способный стимулировать ангиогенез и индуцировать атеросклероз путем связывания и активации его мембраносвязанного рецептора, fms-подобной тирозинкиназы-1. Экспрессия PLGF при атеросклеротических поражениях активирует моноциты и макрофаги, которые впоследствии продуцируют воспалительные и ангиогенные медиаторы, что приводит к возрастающему риску разрыва бляшки. И наоборот, ингибирование PLGF уменьшает размер атеросклеротических бляшек [8]. Развитие тромбозов ассоциировано с увеличением содержания PLGF у пациентов с антифосфолипидным синдромом [9]. Взаимосвязь между тромбоцитарными параметрами и PLGF показана у женщин с преэклампсией [19], однако молекулярные механизмы, которые могут лежать в основе данной взаимосвязи, неизвестны и требуют дальнейшего изучения.

Возможно, выявленные в настоящем исследовании ассоциации значений параметров агрегации тромбоцитов у пациентов с ИБС 1-й группы с уровнем биомаркеров онкостатина М и PLGF доказывает модулирующее влияние тромбоцитов на воспалительную реакцию в эндотелии.

В настоящем исследовании установлена корреляция между концентрацией онкостатина М и степенью агрегации тромбоцитов в 1-й группе пациентов. Известно, что онкостатин М может способствовать развитию атеросклеротического поражения и дестабилизации сосудов [20, 21]. Кроме того, онкостатин М рассматривается как мегакариоцитарный колониеобразующий фактор, который способствует тромбоцитопозу [7]. Имеются сведения, что под воздействием онкостатина М происходит активация белка сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT3, который играет важную роль в реализации коллаген-опосредованной агрегации [8].

Роль тромбоцитов в атеросклеротическом процессе и, соответственно, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний весьма велика, так как тромбоциты в дополнение к их вкладу в тромбоз и гемостаз модулируют воспалительные реакции и иммунный ответ [22]. Одним из первых сигналов к активации тромбоцитов является коллаген – основной белок соединительной ткани, обнажающийся при повреждении сосуда. Помимо повреждения сосудов, раз-

личные провоспалительные медиаторы активируют тромбоциты [11, 21]. В проведенном исследовании выявлены множественные корреляции между показателями агрегации тромбоцитов и концентрациями сывороточных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящем исследовании выявлено, что у пациентов обеих групп повышена концентрация эндокана-1 и FABP, что свидетельствует о воспалительном повреждении эндотелия сосудов и активации тромбоцитов. В то же время обнаружены различия в содержании некоторых биомаркеров у пациентов двух групп. Так, у пациентов без ВОРТ увеличена концентрация FABP и онкостатина M, а у пациентов с ВОРТ повышена концентрация эндокана-1 и PLGF – факторов активации тромбоцитов. На основании этого можно предположить, что в 1-й группе увеличение тромбообразования в основном связано с активацией тромбоцитов, а во 2-й группе – с ростом бляшки. Все перечисленное создает возможности для персонализированного подхода к профилактике и лечению пациентов с ИБС. В частности, антиагрегантная терапия требует определенной коррекции в группе пациентов с ВОРТ, а именно назначения дополнительных противоатеросклеротических препаратов или увеличения дозы антиагрегантов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца повышена концентрация провоспалительных биомаркеров (эндокана-1 и FABP 4) по сравнению с максимальными референсными значениями. Выявлено, что у пациентов с высокой остаточной коллаген-индуцированной активностью тромбоцитов значительно увеличены концентрации эндокана-1 и фактора роста эндотелия сосудов (PLGF). Проведенное исследование выявило наличие корреляционных связей между увеличенными размерами агрегатов, степенью агрегации тромбоцитов с концентрациями провоспалительных биомаркеров (эндокан-1, PLGF и FABP 4). При этом у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов увеличено содержание факторов эндокан-1 и PLGF, способствующих росту бляшки, а у пациентов без таковой – факторов активации тромбоцитов FABP 4 и онкостатина M, что обуславливает использование различной коррекционной терапии для пациентов этих групп.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Stone G.W., Witzencbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.-J., Metzger D.C. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*. 2013;382(9892):614–623. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8.
2. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(1):85–91. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-1-85-91.
3. Трубачева О.А., Сулова Т.Е., Гусакова А.М., Кологривова И.В., Шнайдер О.Л., Завадовский К.В. и др. Высокая остаточная агрегационная активность тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца: новый методический подход к выявлению. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):113–119. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-113-119.
4. Барбараш О.Л., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Старовров И.И., Шахнович Р.М., Явелов И.С. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(4):6–59. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-4-6-59.
5. Tariket S., Sut C., Arthaud C.A., Eyraud M.A., Meneveaux A., Laradi S. et al. Modeling the effect of platelet concentrate supernatants on endothelial cells: focus on endocan/ESM-1. *Transfusion*. 2018;58(2):439–445. DOI: 10.1111/trf.14450.
6. Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Sotnikov A.V. The role of platelets in inflammation and immunity. *Research 'n Practical Medicine Journal*. 2018;5(3):40–52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.
7. Wallace P.M., MacMaster J.F., Rillema J.R., Peng J., Burstein S.A., Shoyab M. Thrombocytopoietic properties of oncostatin M. *Blood*. 1995;86(4):1310–1315. DOI: 10.1182/blood.V86.4.1310.bloodjournal8641310.
8. Fossey S.L., Bear M.D., Kisseberth W.C., Pennell M., London C.A. Oncostatin M promotes STAT3 activation, VEGF production, and invasion in osteosarcoma cell lines. *BMC Cancer*. 2011;11:125. DOI: 10.1186/1471-2407-11-125.
9. Smadja D., Gaussem P., Roncal C., Fischer A.M., Emmerich J., Darnige L. Arterial and venous thrombosis is associated with different angiogenic cytokine patterns in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(7):837–843. DOI: 10.1177/0961203309360985.
10. Sharma A., Hijazi Z., Andersson U., Al-Khatib S.M., Lopes R.D., Alexander J.H. Use of biomarkers to predict specific causes of death in patients with atrial fibrillation insights: From the ARISTOTLE trial. *Circulation*. 2018;138(16):1666–1676. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034125.
11. Liu G., Ding M., Chiuev S.E., Rimm E.B., Franks P.W., Meigs J.B. et al. Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes: a 22-year prospective study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2016;6(11):2259–2267. DOI: nm10.1161/ATVBAHA.116.308320.
12. Rodríguez-Calvo R., Girona J., Alegret J., Bosquet A., Ibarretxe D., Masana L. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease. *Journal of Endocrinology*. 2017;233(3):173–184. DOI: 10.1530/JOE-17-0031.

13. Balta S., Balta I., Mikhailidis D. Endocan: a new marker of endothelial function. *Curr. Opin. Cardiol.* 2021;36(4):462–468. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000867.
14. Kral J.B., Schromaier W.C., Salzmann M., Assinger A. Platelet Interaction with Innate Immune Cells. *Transfus Med. Hemother.* 2016;43(2):78–88. DOI: 10.1159/000444807.
15. Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(4):612–618. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-08.
16. Trojnar M., Patro-Małyszka J., Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzelak B, Mosiewicz J. Associations between fatty acid-binding protein 4—a proinflammatory adipokine and insulin resistance, gestational and type 2 diabetes mellitus. *Cells.* 2019;8(3):227. DOI: 0.3390/cells8030227.
17. Ray D.M., Spinelli S.L., O'Brien J.J., Blumberg N., Phipps R.P. Platelets as a novel target for PPARγ ligands: implications for inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Bio. Drugs.* 2006;20(4):231–241. DOI: 10.2165/00063030-200620040-00004.
18. Туликов М.В., Шевченко О.П., Шевченко А.О., Гагасев А.В., Павлов В.В., Гинзбург Л.М. Плацентарный фактор роста в диагностике и прогнозировании течения ишемической болезни сердца. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2012;7(3):86–89. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-3-4-28-32.
19. Li Y., Sun L., Zheng X., Liu J., Zheng R., Lv Y. The clinical value of platelet parameters combined with sFlt-1/PlGF in predicting preeclampsia. *Ann Palliat Med.* 2021;10(7):7619–7626. DOI:10.21037/apm-21-1244.
20. Feng Y., Ye D., Wang Z., Pan H., Lu X., Wang M. et al. The role of interleukin-6 family members in cardiovascular diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:818890. DOI: 10.3389/fcvm.2022.818890.
21. Huo Y., Schober A., Forlow S.B., Smith D.F., Hyman M.C., Jung S. et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein e. *Nat. Med.* 2003;9(1):61–67. DOI: 10.1038/nm810.
22. Klingenberg R., Aghlmandi S., Räber L., Gencer B., Nanchen D., Heg D. et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2018;7(2):129–138. DOI: 10.1177/2048872616684678.

Вклад авторов

Петрова И.В., Ковалев И.В. – проверка интеллектуального содержания, утверждение рукописи к публикации. Трубачева О.А., Васильев В.Н. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ данных, написание рукописи. Якимович И.Ю., Кологривова И.В. – обоснование рукописи. Трубачева О.А., Шнайдер О.Л. – экспериментальная часть.

Информация об авторах

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

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

Шнайдер Ольга Леонидовна – мл. науч. сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, shnaider@cardio-tomsk.ru., <http://orcid.org/0000-0003-2461-1423>

Петрова Ирина Викторовна – д-р биол. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, ivpetrova57@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9034-4226>

Васильев Владимир Николаевич – д-р биол. наук, профессор, кафедра физической культуры и здоровья, СибГМУ, г. Томск, vas11@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5705-606X>

Ковалев Игорь Викторович – д-р мед. наук, профессор, кафедра биофизики и функциональной диагностики, СибГМУ, г. Томск, kovalew@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

Якимович Инесса Юрьевна – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой гигиены, СибГМУ, г. Томск, iness2501@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7485-5920>

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

Поступила в редакцию 09.12.2022;
одобрена после рецензирования 02.03.2023;
принята к публикации 16.03.2023