УДК – [616.13-004.6-02:616.1-036.8]:616.155.2/3:616.153.96]

Мальцева А.Н., Косинова А.А., Гринштейн Ю.И.

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТАРНО ТРОМБОЦИТАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И УРОВНЯ Р-СЕЛЕКТИНА В ГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИСХОДАХ У БОЛЬНЫХ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.

Резюме . *Сердечно-сосудистые события – лидирующая причина смертности во всем мире. Актуальным остается поиск предикторов и маркёров коронарного тромбоза. Большое количество исследований посвящено механизмам развития сердечно-сосудистой патологии на клеточном и молекулярном уровнях. Установлено, что тромбоциты, играющие ключевую роль в процессах гемостаза, являются и активными участниками воспаления, предполагается их роль в формировании атеросклероза посредством межклеточного взаимодействия. Большое количество научно-исследовательских работ посвящено роли межклеточного взаимодействия в формировании кардиоваскулярной патологии. Авторы различных исследований рассматривают в качестве предикторов коронарного тромбоза: уровень Р-селектина, экспрессию Р-селектин лиганда – 1 (PSGL-1), лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты. Целью данного обзора литературы является обсуждение роли ассоциации повышенной активности межклеточного взаимодействия, уровня Р-селектина в развитии атеросклероза и кардиоваскулярных событий. В ходе изучения литературы, авторы обзора делают следующие выводы. Изучение корреляционных взаимосвязей между уровнем Р-селектина и активностью межклеточного взаимодействия у больных острым инфарктом миокарда может помочь в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Исследование уровня Р-селектина и тромбоцит лейкоцитарного взаимодействия является современным и перспективным для изучения механизмов развития и путей лечения сердечно-сосудистой патологии.*

Ключевые слова: *Р-селектин, атеросклероз, лейкоциты, тромбоциты, тромбоз*

Maltseva A.N., Kosinova A.A., Grinshtein Y.I.

THE ROLE OF LEUKOCYTE-PLATELET INTERACTION AND THE LEVEL OF P-SELECTIN IN GENESIS OF ATHEROSCLEROSIS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH CARDIOV ASCULAR PATHOLOGY.

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voyno-Yasenetskiy, Russia, 660022, Krasnoyarsk, str. Partizana-Zheleznyaka, 1

Summary. *Cardiovascular events are the leading cause of death worldwide. The search for predictors and markers of coronary thrombosis remains relevant. A large number of studies are devoted to the mechanisms of development of cardiovascular pathology at the cellular and molecular levels. It has been established that platelets, which play a key role in the processes of hemostasis, are also active participants in inflammation, their role in the formation of atherosclerosis by means of intercellular interaction is assumed. A large number of research papers are devoted to the role of intercellular interaction in the formation of cardiovascular pathology. The authors of various studies consider P-selectin level, PSGL-1 expression, leukocyte-platelet aggregates as the predictors of coronary thrombosis. The purpose of this review is to discuss the role of associations of increased activity of intercellular interaction, the level of P-selectin in the development of atherosclerosis and cardiovascular events. The review of the literature is devoted to markers of intercellular interaction and their association with cardiovascular events. During the study of the literature, the authors of the review make the following conclusions. Studying the association between the level of P-selectin and platelet activation in patients with acute myocardial infarction can help predict the risk of adverse cardiovascular events. The study of the level of P-selectin is promising for understanding the mechanisms of cardiovascular pathology development and treatment.*

Keywords: *P-selectin, atherosclerosis, leukocytes, platelets, thrombosis*

В современном мире сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности. В литературе имеется множество работ по изучению причин их развития и прогрессирования. Всё больше внимания уделяется исследованиям механизмов развития патологии на клеточном и молекулярном уровнях. Уже установлено, что тромбоциты, активно участвующие в процессах гемостаза, являются активными участниками воспаления, а также предполагается их роль в формировании атеросклероза. Целью данного обзора литературы является обсуждение роли ассоциации повышенной активности межклеточного взаимодействия, уровня Р-селектина в развитии атеросклероза и кардиоваскулярных событий.

В настоящее время атеросклероз не рассматривается в качестве болезни накопления липидов как единственной причины генеза заболевания. На первое место выходит воспалительный процесс в эндотелии сосудистой стенки. В работе J.B. Kral и соавт. представлены данные, подтверждающие ключевые функции тромбоцитов в развитии воспаления [1]. Тромбоциты с помощью своих адгезивных молекул и хемокинов способствуют миграции лейкоцитов в очаг воспаления и их активации, что доказано еще в 1999 году отечественными учеными под руководством Ю.А. Витковского. Наибольшее сродство тромбоцит имеет к нейтрофилу и моноциту, а связь тромбоцита с лимфоцитом описана как «феномен Витковского» [2, 3]. Связанные с активированными лейкоцитами тромбоциты способны регулировать продукцию лейкоцитарных цитокинов в зависимости от того, что лежит в основе патологии. Таким образом, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия являются важным компонентом в развитии воспалительных реакций в организме, а тромбоциты – универсальными регуляторами воспаления. Используя данные знания в клинической практике, можно найти подходы к улучшению тактики ведения пациентов с атеротромботическим поражением коронарных артерий. Кровяные пластинки участвуют в развитии воспаления и иммунных реакциях. Одними из важных частей тромбоцитов являются гранулы – α, β, γ и λ. Основные составляющие, необходимые для ответа на различные стимулы, содержатся в α-гранулах. Кроме того, в этих гранулах депонируется Р-селектин (CD62P), играющий ключевую роль в тромбозе, гемостазе и воспалении. Кроме того, уже доказано, что тромбоциты способны к синтезу белков. Так, в тромбоцитах происходит образование белков, секретирующихся из α-гранул, – фибриногена, тромбоспондина, фактора Виллебранда, важных компонентов системы гемостаза – тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена типа 1, интерлейкина-1β (ИЛ-1β), циклооксигеназы-1 [4]. Известна роль тромбоцитов в модуляции воспаления, их активное участие в экссудации, лейкоцитарной инфильтрации за счёт дегрануляции и высвобождения гистамина [5]. Подтверждают высвобождение Р-селектина при активации тромбоцитов и другие авторы [6].

В одном из первых исследований, описывающих связь между лейкоцитарно-тромбоцитарными комплексами (ЛТК) и атеросклерозом было показано, что у пациентов повышенное содержание лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов ассоциировано со смертностью от сердечно-сосудистых событий в 28,6% случаев по сравнению с низким и средним уровнем данных агрегатов (0,0% и 7,7% соответственно). Выявлена ассоциация распространенности тромбоза с повышенным уровнем лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий при острой сердечно-сосудистой патологии (ОШ= 2,44, 95% ДИ = 1,185 - 5,007) [7]. Низкий уровень Р-селектина ослабляет атеросклеротическое поражение сосудов в результате снижения миграции лейкоцитов и макрофагов [8].

У пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией достоверно повышена скорость лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации по сравнению со здоровыми лицами. При этом максимальная скорость отмечалась в острый период инфаркта миокарда. Кроме того, обнаружена достоверная корреляция между скоростью образования агрегатов и давностью инфаркта [9]. У женщин с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием наблюдается более выраженное образованием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов in vivo в ответ на пептид-6 активирующий рецептор тромбина и аденозиндифосфат [10].

Как уже было отмечено выше, α-гранулы тромбоцитов содержат Р-селектин, являющийся активным участником лейкоцитарно-тромбоцитарных взаимодействий. Но каким образом происходит взаимодействие клеток, выполняющих, по сути, разные функции? Пред-

полагается участие Р-селектина – адгезивного белка, расположенного на поверхности тромбоцита. А со стороны лейкоцитов активное участие принимает L-селектин, при этом наиболее прочные связи образуются между ICAM-2 и гликопротеиновыми рецепторами IIb-IIIa и b2 – на поверхности нейтрофилов [11, 12].

J. Patzelt и соавторами изучалась взаимосвязь системы комплемента и тромбоцитов. Установлена значимая положительная корреляция экспрессии рецепторов анафилатоксина на тромбоцитах с таким маркёром их активации, как Р-селектин у пациентов с атеросклерозом [13].

Обращает на себя внимание подъём уровня Р-селектина у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с последующей реваскуляризацией, не только в первые сутки от появления симптомов, но и на 10-й день. Этот показатель был исследован на предмет возможного маркёра неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев. Было установлено, что при уровне Р-селектина ≥152,8 нг/мл на 10-е сутки заболевания риск развития повторного инфаркта миокарда, инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии повышен в несколько раз (ОШ=23,7, 95% ДИ 3,0-186,0). Помимо Р-селектина, отмечено значение таких показателей, как: уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) ≥4,5 пг/мл в плазме периферической крови на 1-е сутки развития инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST и IL-1α ≥0,69 пг/мл в плазме периферической крови на 10-е сутки заболевания. Исходя из этого, авторы разработали шкалу для оценки риска развития неблагоприятных исходов в течение 1-го года после острого инфаркта миокарда [14]. В то же время исследование Е.З. Голуховой с соавторами продемонстрировало отсутствие статистически значимых различий в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 1-го года после стентирования коронарных артерий при различном уровне Р-селектина: медиана уровня Р-селектина у пациентов с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями - 56,6 (20,5-120,4) нг/мл, без кардиальных событий в течение 12-ти месяцев - 50,9 (35,4-97,5) нг/мл [15]. Однако есть исследования, которые подтверждают участие Р-селектина в прогнозировании риска развития повторных инфарктов миокарда, в течение года после проведённого стентирования коронарных артерий. Е.А. Фадеевой и соавторами показано достоверное увеличение уровня Р-селектина в группе больных с тромбозом и рестенозом стента по сравнению с пациентами без осложнений в течение года [16].

Другие авторы под руководством A. Sambola изучали факторы, препятствовавшие лизису тромбов. Так, устойчивые к лизису сгустки имели более высокие уровни фибрина, Р-селектина и фактора Виллебранда, чем чувствительные к лизису сгустки. Среди тромбов, полученных через 6 часов после появления симптомов, у пациентов с резистентностью к лизису содержание фибрина было выше, чем у пациентов с первичным чрескожным коронарным вмешательством. Многофакторный анализ показал значимость содержания уровня фибрина и фактора Виллебранда в тромбе в качестве предикторов устойчивости к тромболизису. Коронарные тромбы у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, резистентных к фибринолизу, характеризуются более высоким содержанием фибрина, Р-селектина и фактора Виллебранда, чем чувствительные к лизису тромбы [17]. Уровень Р-селектина достоверно ассоциировался с неблагоприятными кардиальными событиями у пациентов со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом [18].

Выявлена взаимосвязь между оксидативным стрессом и уровнем Р-селектина при коронарном тромбозе. У пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST наблюдалось прогрессирующее увеличение окислительного стресса и маркеров активации тромбоцитов, а также более высокие уровни Р-селектина. Кроме того, у данных пациентов обнаружена прямая корреляция между маркерами окислительного стресса и активацией тромбоцитов [19].

Kitamura и соавторы изучили молекулы адгезии на CD4 Т-клетках у пациентов с ОКС и у здоровых доноров. Согласно результатам проточной цитометрии, периферические CD4 Т-клетки от пациентов с ОКС экспрессировали Р-селектин лиганд 1 (PSGL-1) и интегрин β2 в большей степени, чем контрольные. Пораженные коронарные артерии содержали множество PSGL-1. Кроме того, иммуногистохимический анализ образцов устройства с тромбами-аспираторами выявил многочисленные PSGL-1^{+}CD4 Т-клетки в бляшках. Результаты анализа

связывания селектина показали, что активированный PSGL-1^{+}T-клетки CD4 от пациентов с ОКС, связанные с P- или E-селектином после запуска T-клеточного рецептора, и прикрепленные к эндотелиальным клеткам в условиях ламинарного потока, индуцируют их апоптоз через активированную каспазу-3, которая коррелировала с экспрессией PSGL-1 и подавлялась применением специфического к PSGL-1 антитела. Таким образом, PSGL-1 способствовал возвращению цитотоксических CD4 T-клеток в пораженную коронарную артерию и способствовал нестабильности бляшек при ОКС [20]. Y. Ozaki и соавторы также подтвердили теорию в отношении участия моноцитов в нестабильности и разрыве покрышки бляшек. Уровни экспрессии PSGL-1 были выше в группе больных с острым инфарктом миокарда по сравнению с пациентами с нестабильной и стабильной стенокардией [21].

Получены данные о том, что высвобождение P-селектина индуцируется системным воспалением в условиях, включающих ожирение и гиперлипидемию, способствует разрыву атеросклеротических бляшек и развитию инфаркта миокарда. Однако авторы обратили внимание на отсутствие корреляции между уровнем P-селектина и тяжестью инфаркта миокарда [22].

У пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) уровень sE-селектина положительно коррелирует с уровнем триглицеридов и обратно пропорционален уровню холестерина липопротеидов высокой плотности. Была выявлена положительная корреляция между уровнем sP-селектина и количеством лейкоцитов, а также обратная корреляция между уровнем sP-селектина и протромбиновым временем. Уровень sL-селектина положительно коррелировал с количеством лейкоцитов. Была также положительная корреляция между уровнем sP-селектина и sE-селектина, а также уровнями sL-селектина. Сделаны выводы о том, что уровень sE-селектина увеличивается с выраженностью атерогенных изменений в сывороточном профиле липидов, а уровень sP-селектина увеличивается из-за воспалительных и протромботических процессов. Пониженный уровень sL-селектина может указывать на функциональное истощение лейкоцитов у пациентов с инфарктом миокарда и затруднять оценку степени стимуляции лейкоцитов [23].

Обсуждается важность измерения уровня P-селектина. При остром инфаркте миокарда и ишемическом инсульте у 6-58% пациентов отмечается высокая реактивность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела согласно оценке экспрессии P-селектина, а высокая реактивность связана с повышенным риском рецидива тромботических событий. Использование данного маркёра может быть полезным в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24]. P-селектин в группе пациентов с ИМ до ЧКВ был независимым предиктором наличия интракоронарного тромба с высоким содержанием фибрина [25].

В работе A. Hameed и соавторов средние уровни растворимого P-селектина были значительно выше в группе ОИМ по сравнению с группой контроля. Уровень растворимого P-селектина не коррелировал с уровнями креатинкиназ, но существовала корреляция с сердечным тропонином T [26].

Результаты другого исследования R. George и соавторов показывают, что уровень P-селектина был значительно повышен у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с группой здоровых добровольцев. При этом уровень P-селектина был выше у пациентов с ОКС, в сравнении с пациентами со стабильной стенокардией напряжения. Частота сердечно-сосудистых событий составила 6% при последующем наблюдении [27].

В литературе имеются данные о возможности ингибирования P-селектина с помощью биологических препаратов. В исследовании B. Stähli и соавторов оценивали влияние инклакумаба на поврежденный острой ишемией миокард перед началом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST. Сделан вывод о том, что введение инклакумаба в дозировке 20 мг/кг значительно уменьшает повреждение миокарда после ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, и его преимущества оказываются более значительными, если инфузия проводится менее чем за 3 часа до ЧКВ [28].

Есть данные о связи кардиоваскулярных исходов с уровнем экспрессии P-селектина в разных этнических группах. Было обнаружено, что повышение уровня экспрессии P-селектина статистически значимо увеличивает риск ИБС неиспаноязычных белых в 1,81 раза [29]. Показано, что по уровню P-селектина можно прогнозировать риск развития неблаго-

приятных сердечно-сосудистых событий только в случае сохранённой систолической функции левого желудочка. В другом исследовании в течение 10 лет наблюдалось 170 пациентов, госпитализированных с разными формами ишемической болезни сердца. Были измерены уровни Р-селектина сыворотки крови, СРБ и фибриногена. В результате десятилетнего наблюдения ни один из параметров не смог достоверно предсказать возникновение сердечных событий. В анализе подгрупп, уровень растворимого Р-селектина ≥ 63,5 нг/мл достоверно предсказывал развитие всех неблагоприятных сердечных событий только у пациентов с фракцией выброса левого желудочка > 50%. Однако уровни СРБ и фибриногена не имели значительных прогностических значений. Многофакторный анализ также продемонстрировал независимую прогностическую ценность Р-селектина для всех сердечных событий. Изучаемые параметры, включая Р-селектин, не могли продемонстрировать прогностические значения у пациентов с фракцией выброса левого желудочка ≤ 50% [30].

Исследовался также уровень Р-селектина у пациентов после проведённого коронарного шунтирования. Было установлено, что в условиях искусственного кровообращения тромбоцитарная активация, измеренная по экспрессии CD62P, увеличивается через 2-4 часа после оперативного вмешательства и снижается до исходных показателей через 18 часов. Помимо этого, при изучении полиморфизма гена Р-селектина выявлено, что однонуклеотидная замена 1087G/A приводит к изменению аминокислоты (S290N) в консенсусном повторяющемся домене; показано, что данный экстраклеточный домен играет важную роль в связывании Р-селектина с его лигандом на лейкоцитах. Снижение абсолютного риска послеоперационного когнитивного дефицита составило 15,2% для носителей аллеля А данного полиморфизма [31].

Важным представляется изучение влияния антитромбоцитарных препаратов на уровень Р-селектина. Выявлено, что при терапии клопидогрелем в дозировке 75 мг/сутки уровень Р-селектина был достоверно ниже, чем без приёма антитромбоцитарных препаратов или при монотерапии ацетилсалициловой кислотой [32].

Прасугрел в дозировке 5 мг снижал как уровень АДФ стимулированной экспрессии Р-селектина тромбоцитов, так и экспрессии рецепторов GPIIb-IIIa. Клопидогрел в дозировке 75 мг давал эффект, аналогичный прасугрелу, но не снижал значительно экспрессию GPIIb-IIIa у пожилых пациентов. Прасугрел в дозировке 10 мг приводил к снижению активации тромбоцитов в обеих возрастных группах по сравнению с Клопидогрелом в дозе 75 мг. Сделаны выводы о том, что как у пожилых, так и у молодых пациентов прасугрел в дозе 5 мг ингибировал экспрессию Р-селектина тромбоцитов, точно так же, как и клопидогрел, в дозе 75 мг. Прасугрел в дозе 10 мг ингибировал экспрессию Р-селектина в тромбоцитах лучше, чем клопидогрел в дозе 75 мг. Прасугрел 10 мг и 5 мг, но не клопидогрель 75 мг, значительно ингибировал активацию GPIIb-IIIa у пожилых больных [33].

Отмечается высокая эффективность противовоспалительного действия клопидогреля и прасугрела. У пациентов с выполненным чрескожным коронарным вмешательством значительное общее снижение уровня С реактивного белка (СРБ) на 73% наблюдалось в группе пациентов, принимавших прасугрел, по сравнению с общим снижением уровня СРБ на 39% на клопидогреле [34].

Изучено действие тикагрелора на высвобождение Р-селектина. Установлено, что среди пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и принимавших тикагрелор в составе двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ, улучшается прогноз за 6-тимесячный период наблюдения. A. Gasecka и соавторы связали это с возможным эффектом тикагрелора ингибировать высвобождение везикул, в которых содержится Р-селектин [35].

Исследование лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации показало, что после инфаркта миокарда на терапии ацетилсалициловой кислотой у части больных образование агрегатов выше по сравнению с группой контроля, а у других – ближе к уровню здоровых. При этом к 20-22-м суткам у лиц с исходно низкими показателями образования лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов обнаруживалось их увеличение, а с высокими – снижение. С.В. Романюк полагает, что ацетилсалициловая кислота за счёт антиагрегантного действия препятствует опосредованному тромбоцитами контакту лейкоцитов с эндотелием сосудистой стенки [36].

A. Müller и соавт. в своей работе установили, что действие антиагрегантных препаратов направлено не только на тромбоциты, но и на воспалительный процесс. Так, отмечается, что низкие дозы ацетилсалициловой кислоты обладают только антиагреантным действием, в то время как высокие дозы обладают противовоспалительной активностью посредством ингибирования ЦОГ-2. Другой противовоспалительный механизм реализуется через ядерный фактор: (NF) - kB-зависимая индукция молекул адгезии в эндотелиальных клетках и моноцитах. Помимо этого, дополнительным эффектом является стимуляция синтеза липоксинов, поскольку их действие включает блокирование экспрессии гена ИЛ-8 - провоспалительного хемокина, продуцируемого макрофагами и эндотелием клетки, которые стимулируют миграцию нейтрофилов и дальнейшее развитие воспаления. Что касается действия клопидогрела, то здесь обнаружено, что клопидогрел снижает сывороточный уровень одного из цитокинов семейства факторов некроза опухоли - CD40L. Более того, клопидогрель уменьшает так же экспрессию хемокина RANTES [37], который является активным хемоаттрактантом для моноцитов и лимфоцитов, принимающих участие в разичных иммунных реакциях организма [38, 39, 40, 41]. Несколько ранее проведенные исследования показали, что двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел плюс ацетилсалициловая кислота) уменьшает уровень названных маркёров воспаления в большей степени, чем монотерапия [42].

Помимо изучения влияния антитромбоцитарной терапии на межклеточные взаимодействия, есть данные по исследованию действия статинов на образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. В частности, розувастатин в дозировке 40 мг статистически значимо уменьшал взаимодействия между тромбоцитами и нейтрофилами, а также моноцитами в течение суток после проведённой ангиопластики по поводу острого коронарного синдрома. D. Bhatt и соавторы сделали вывод о том, что раннее применение высоких доз статинов улучшает прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом [43].

Таким образом, исследование уровня Р-селектина и тромбоцит лейкоцитарного взаимодействия является современным и перспективным для изучения механизмов развития и путей лечения сердечно-сосудистой патологии. Р-селектин, активация тромбоцитов, продукция межклеточных агрегатов могут быть использованы как новые мишени в терапии ишемической болезни сердца. Изучение корреляционных взаимосвязей между уровнем Р-селектина, активностью межклеточного взаимодействия у больных острым инфарктом миокарда может помочь в прогнозировании риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако необходимо учитывать не один показатель, а анализировать и делать выводы исходя из значения нескольких параметров и факторов (например, уровни селектинов, цитокинов, количество межклеточных агрегатов).

Работа написана в рамках научного проекта: № 18-415-243003 «Персонификация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки.

Список литературы:

1. Kral J.B., Schro maier W.C., Salzmann M., Assinger A. Platelet Interac on with Innate Immune Cells. Transfus Med Hemother. 2016. 43(2). 78-88.
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. Иммунология. 1999. 4. 35-37
3. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская иммунология. 2006. 8(5-6). 745-753.
4. Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Сотников А.В. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. Исследования и практика в медицине. 2018. 5(3). 40-52.
5. Kim S.J, Davis R.P., Jenne C.N. Platelets as modulators of inflammation. Seminars in Thombosis & Hemostasis. 2018. 44(2). 91-101.

6. Lyngbakken M.N., Myhre P.L., Rosjo H., Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 November. 20. 1-28.
7. Ott I., Neumann F.-J., Gawaz M., Schmitt M., Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. Circulation. 1996. 94. 1239–1246.
8. Kumar A., Hoover J.L., Simmons C.A., Lindner V., Shebuski R.J. Remodeling and neointimal formation in the carotid artery of normal and Pselectin-deficient mice. Circulation. 1997. 96. 4333-4342
9. Громов А.А., Рабко А.В., Кручинина М.В., Баум В.А. Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. 2006. 4(2). 31-38.
10. Gremmel T., Kopp W.C., Eichelberger B., Koppensteiner R., Panzer S. Sex differences of leukocyte–platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis. Atherosclerosis. 2014. 237(2). 692-695
11. Ehlers R., Ustinov V., Chen Z., Zhang X., Rao R., Luscinskas F.W., Lopez J., Plow E., Simon D.I. Targeting platelet-leukocyte interactions: identification of the integrin Mac-1 binding site for the platelet counter receptor glycoprotein Ibalpha. J Exp Med. 2003 Oct. 198(7). 1077-88
12. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с эндотелием и ДВС-синдром. Тромбоз, гемостаз и реология. 2006. 1: 15-28.
13. Patzelt J., Mueller K., Breuning S., Karathanos A., Schleicher R., Seizer P., Gawaz M., Langer H.F., Geisler T. Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease. Atherosclerosis. 2015. 238(2). 289–95
14. Шмидт Е.А., Бернс С.А., Осокина А.В., Клименкова А.В., Чувичкина О.В. Шкала прогнозирования неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся неотложному чрескожному коронарному вмешательству. Терапевтический архив (архив до 2018 г.). 2014. 86(4). 13-18
15. Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. РФК. 2016. 12(5). 528-535.
16. Фадеева Е.А., Котовщикова Е.Ф., Ефремушкина А.А., Буевич Е.И., Сюльжина Е.Н., Афанасьева А.В., Тарасова И.Н. Предикторы развития тромбозов и рестенозов коронарных стентов. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014. (2). 64-65.
17. Sambola A., García Del Blanco B., Ruiz-Meana M, Francisco J., Barrabés J.A., Figueras J., Bañeras J., Otaegui I., Rojas A., Vilardosa U., Montaner J., García-Dorado D. Increased von Willebrand factor, P-selectin and fibrin content in occlusive thrombus resistant to lytic therapy. Thromb Haemost. 2016. 115(6). 1129-37
18. Tscharre M., Vogel B., Tentzeris I., Freynhofer M.K., Rohla M., Wojta J., Weiss T.W., Ay C., Huber K., Farhan S. Prognostic Impact of Soluble P-Selectin on Long-Term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Thromb Haemost. 2019. 119(2). 340-347
19. Calvieri C., Tanzilli G., Bartimoccia S., Cangemi R., Arrivi A., Dominici M., Cammisotto V., Viceconte N., Mangieri E., Frati G., Violi F. Interplay between Oxidative Stress and Platelet Activation in Coronary Thrombus of STEMI Patients. Antioxidants (Basel). 2018. 7(7). 83
20. Kitamura K., Sato K., Sawabe M., Yoshida M., Hagiwara N. P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 (PSGL-1) Expressing CD4 T Cells Contribute Plaque Instability in Acute Coronary Syndrome. Circ J. 2018. 82(8). 2128-2135
21. Ozaki Y., Imanishi T., Teraguchi I., Nishiguchi T., Orii M., Shiono Y., Shimamura K., Ishibashi K., Tanimoto T., Yamano T., Ino Y., Yamaguchi T., Kubo T., Akasaka T. Association between P-selectin glycoprotein ligand-1 and pathogenesis in acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography. Atherosclerosis. 2014. 233(2). 697-703
22. Guo L., Sun G., Wang G., Ning W., Zhao K. Soluble P-selectin promotes acute myocardial infarction onset but not severity. Mol Med Rep. 2015. 11(3). 2027-2033

23. Lampka M., Grabczewska Z., Krajewska M., Piskorska E., Hołyńska-Iwan I., Kubica J. Soluble selectins in myocardial infarction. Pol Merkur Lekarski. 2013. 34(202). 188-91
24. Bath P.M., May J., Heptinstall S. Clinical utility of remote platelet function measurement using P-selectin: assessment of aspirin, clopidogrel, and prasugrel and bleeding disorders. Platelets. 2018. 29(5). 425-430
25. Sadowski M., Ząbczyk M., Undas A. Coronary thrombus composition: links with inflammation, platelet and endothelial markers. Atherosclerosis. 2014. 237(2). 555-561
26. Hameed A., Rubab Z., Abbas Rizvi S.K., Hussain S., Latif W., Mohsin S. Levels of platelet-derived microparticles and soluble p-selectin in patients of acute myocardial infarction (case control study). J Pak Med Assoc. 2017. 67(7). 998-1003
27. George R., Bhatt A., Narayani J., Thulaseedharan J.V., Sivadasanpillai H., Tharakan J.A. Enhanced P-selectin expression on platelet-a marker of platelet activation, in young patients with angiographically proven coronary artery disease. Mol Cell Biochem. 2016. 419(1-2). 125-133
28. Stähli B.E., Gebhard C., Duchatelle V., Cournoyer D., Petroni T., Tanguay J.F., Robb S., Mann J., Guertin M.C., Wright R.S., L L'Allier P., Tardif J.C. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention according to timing of infusion: Insights From the SELECT-ACS Trial. J Am Heart Assoc. 2016. 5(11). 1-8.
29. Bielinski S.J., Berardi C., Decker P.A., Kirsch P.S., Larson N.B., Pankow J.S., Sale M., de Andrade M., Sicotte H., Tang W., Hanson N.Q., Wassel C.L., Polak J.F., Tsai M.Y. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2015. 240(1). 3-9
30. Chen W.S., Chen S.J., Lee C.C., Cherng W.J., Liu M.H., Wang C.H. Plasma P-selectin predicts long-term cardiovascular events in hospitalized patients with suspected coronary artery disease and preserved left ventricular function: a 10-year follow-up study. Biomed J. 2013. 36(3).137-143
31. Байракова Ю.В., Казачек Я.В., Понасенко А.В. Роль полиморфизма генов интерлейкина-6, С-реактивного белка и Р-селектина в развитии неврологических осложнений после коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. 6(6). 24-27
32. Хвисюк М.А. Изучение влияния антитромбоцитарных препаратов на уровень Р-селектина и галектина-3 у пациентов с ишемической болезнью сердца. // Трибуна молодого вчёного. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2016. 4. 76-79.
33. Wagner H., Lood C., Borna C., Gidlöf O., Truedsson L., Brown P., Zhou C., Winters K., Jakubowski J.A., Erlinge D. Prasugrel 5 mg inhibits platelet P-selectin and GPIIb-IIIa expression in very elderly and non elderly: results from the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic study in stable CAD patients. J Thromb Thrombolysis. 2016. 42(3). 369-75
34. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Salehi N., Amin A., Bidokhti A.A., Babaali N., Bordbar A., Hejrati M., Moghadami S. Prasugrel Results in Higher Decrease in High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Comparing to Clopidogrel. Clin. Med. Insights Cardiol. 2016. 10. 149–155
35. Gasecka A., Nieuwland R., Budnik M., Dignat-George F., Eyileten C., Harrison P., Huczek Z., Kapłon-Cieślicka A., Lacroix R., Opolski G., Pluta K., van der Pol E., Postuła M., Leroyer A., Siljander P., Sturk A., Filipiak K.J. Randomized controlled trial protocol to investigate the antiplatelet therapy effect on extracellular vesicles (AFFECT EV) in acute myocardial infarction. Platelets. 2018. 26. 1-7
36. Романюк С.В. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и уровень sP-селектина у больных с инфарктом миокарда. Символ науки. 2017. 1. 174-176.
37. Muller K.A., Chatterjee M., Rath D., Geisler T. Platelets inflammation and anti-inflammatory effects of antiplatelet drugs in ACS and CAD. Thromb Haemost. 2015. 31. 114(3). 498-518
38. Appay V., Dunbar P.R., Cerundolo V., McMichael A., Czaplewski L., Rowland-Jones S. RANTES activates antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in a mitogen-like manner through cell surface aggregation . Int. Immunol. 2000. 12. 1173–1182

39. Pattison J., Nelson P.J., Huie P., von Leuttichau I., Farshid G., Sibley R.K., Krensky A.M. RANTES chemokine expression in cell-mediated transplant rejection of the kidney. Lancet. 1994. 343. 209–211
40. Kuna P., Alam R., Ruta U., Gorski P. RANTES induces nasal mucosal inflammation rich in eosinophils, basophils and lymphocytes in vivo. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1998. 157. 873–879
41. Lillard J.W., Boyaka P.N., Taub D.D., McGhee J.R. RANTES potentiates antigen-specific mucosal immune responses. J. Immunol. 2001. 166. 162–169
42. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., López-Sendón J.L., Montalescot G., Theroux P., Claeys M.J., Cools F., Hill K.A., Skene A.M., McCabe C.H., Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005. 352. 1179–1189
43. Bhatt D.L, Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.D., Flather M.D., Haffner S.M., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhubl S.R., Weber M.A., Brennan D.M., Fabry-Ribaudo L., Booth J., Topol E.J.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006. 354. 1706–1717

References:

1. Kral J.B., Schromaier W.C., Salzmann M., Assinger A. Platelet Interac on with Innate Immune Cells. Transfus Med Hemother. 2016 Mar. 43(2). 78-88.
2. Vitkovsky Y.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. The phenomenon of lymphocytic platelet rosette formation. Immunology. 1999. 4. 35-37. in Russian.
3. Vitkovsky Y.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. Pathogenetic significance of lymphocyte-platelet adhesion. Medical immunology. 2006. 8 (5-6). 745-753. in Russian.
4. Sviridova S.P., Somonova O.V., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Sotnikov A.V. The role of platelets in inflammation and immunity. Issledovanija i praktika v medicine. 2018. 5(3). 40-52. in Russian.
5. Kim S.J, Davis R.P., Jenne C.N. Platelets as modulators of inflammation. Seminars in Thombosis & Hemostasis. 2018. 44(2). 91-101.
6. Lyngbakken M.N., Myhre P.L., Rosjo H., Omland T. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018 November. 20. 1-28.
7. Ott I., Neumann F.-J., Gawaz M., Schmitt M., Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. Circulation. 1996. 94. 1239–1246.
8. Kumar A., Hoover J.L., Simmons C.A., Lindner V., Shebuski R.J. Remodeling and neointimal formation in the carotid artery of normal and Pselectin-deficient mice. Circulation. 1997. 96. 4333-4342
9. Gromov A.A., Rabko A.V., Kruchinina M.V., Baum V.A. Leukocyte-platelet aggregation with myocardial infarction and unstable angina. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: biologija, klinicheskaja medicina. 2006. 4(2). 31-38. in Russian.
10. Gremmel T., Kopp W.C., Eichelberger B., Koppensteiner R., Panzer S. Sex differences of leukocyte–platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis. Atherosclerosis. 2014 December. 237(2). 692-695
11. Ehlers R., Ustinov V., Chen Z., Zhang X., Rao R., Luscinskas F.W., Lopez J., Plow E., Simon D.I. Targeting platelet-leukocyte interactions: identification of the integrin Mac-1 binding site for the platelet counter receptor glycoprotein Ibalpha. J Exp Med. 2003 Oct. 198(7). 1077-88
12. Vitkovsky Y.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. The interaction of leukocytes and platelets with endothelium and DIC. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2006.1: 15-28. in Russian.
13. Patzelt J., Mueller K., Breuning S., Karathanos A., Schleicher R., Seizer P., Gawaz M., Langer H.F., Geisler T. Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease. Atherosclerosis. 2015. 238(2). 289–95

14. Shmidt E.A., Berns S.A., Osokina A.V., Klimenkova A.V., Chuvichkina O.V. Prediction scale for adverse outcomes in patients with myocardial infarction with ST-elevation myocardial infarction who had undergone primary percutaneous coronary intervetion. Terapevticheskij arhiv (arhiv do 2018 g.). 2014. 86(4). 13-18. in Russian.
15. Goluhova E.Z., Grigorjan M.V., Rjabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and laboratory predictors of adverse outcomes in patients with coronary artery disease after planned percutaneous coronary intervetion. RFK. 2016. 12(5). 528-535. in Russian.
16. Fadeeva E.A., Kotovshhikova E.F., Efremushkina A.A., Buevich E.I., Sjul'zhina E.N., Afanas'eva A.V., Tarasova I.N. Predictors of coronary stents thrombosis and restenosis. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014. (2). 64-65. in Russian.
17. Sambola A., García Del Blanco B., Ruiz-Meana M, Francisco J., Barrabés J.A., Figueras J., Bañeras J., Otaegui I., Rojas A., Vilardosa U., Montaner J., García-Dorado D. Increased von Willebrand factor, P-selectin and fibrin content in occlusive thrombus resistant to lytic therapy. Thromb Haemost. 2016 Jun 2. 115(6). 1129-37
18. Tscharre M., Vogel B., Tentzeris I., Freynhofer M.K., Rohla M., Wojta J., Weiss T.W., Ay C., Huber K., Farhan S. Prognostic Impact of Soluble P-Selectin on Long-Term Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Thromb Haemost. 2019 Feb. 119(2). 340-347
19. Calvieri C., Tanzilli G., Bartimoccia S., Cangemi R., Arrivi A., Dominici M., Cammisotto V., Viceconte N., Mangieri E., Frati G., Violi F. Interplay between Oxidative Stress and Platelet Activation in Coronary Thrombus of STEMI Patients. Antioxidants (Basel). 2018 Jul 3. 7(7). 83
20. Kitamura K., Sato K., Sawabe M., Yoshida M., Hagiwara N. P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 (PSGL-1) Expressing CD4 T Cells Contribute Plaque Instability in Acute Coronary Syndrome. Circ J. 2018 Jul 25. 82(8). 2128-2135
21. Ozaki Y., Imanishi T., Teraguchi I., Nishiguchi T., Orii M., Shiono Y., Shimamura K., Ishibashi K., Tanimoto T., Yamano T., Ino Y., Yamaguchi T., Kubo T., Akasaka T. Association between P-selectin glycoprotein ligand-1 and pathogenesis in acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography. Atherosclerosis. 2014 Apr. 233(2). 697-703
22. Guo L, Sun G, Wang G, Ning W, Zhao K. Soluble P-selectin promotes acute myocardial infarction onset but not severity. Mol Med Rep. 2015 Mar. 11(3). 2027-2033
23. Lampka M., Grabczewska Z., Krajewska M., Piskorska E., Hołyńska-Iwan I., Kubica J. Soluble selectins in myocardial infarction. Pol Merkur Lekarski. 2013 Apr. 34(202). 188-91
24. Bath P.M., May J., Heptinstall S. Clinical utility of remote platelet function measurement using P-selectin: assessment of aspirin, clopidogrel, and prasugrel and bleeding disorders. Platelets. 2018 Jul. 29(5). 425-430
25. Sadowski M., Ząbczyk M., Undas A. Coronary thrombus composition: links with inflammation, platelet and endothelial markers. Atherosclerosis. 2014 Dec. 237(2). 555-561
26. Hameed A., Rubab Z., Abbas Rizvi S.K., Hussain S., Latif W., Mohsin S. Levels of platelet-derived microparticles and soluble p-selectin in patients of acute myocardial infarction (case control study). J Pak Med Assoc. 2017 Jul. 67(7). 998-1003
27. George R., Bhatt A., Narayani J., Thulaseedharan J.V., Sivadasanpillai H., Tharakan J.A. Enhanced P-selectin expression on platelet-a marker of platelet activation, in young patients with angiographically proven coronary artery disease. Mol Cell Biochem. 2016 Aug. 419(1-2). 125-133
28. Stähli B.E., Gebhard C., Duchatelle V., Cournoyer D., Petroni T., Tanguay J.F., Robb S., Mann J., Guertin M.C., Wright R.S., L L'Allier P., Tardif J.C. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention according to timing of infusion: Insights From the SELECT-ACS Trial. J Am Heart Assoc. 2016 Nov 16. 5(11). 1-8.
29. Bielinski S.J., Berardi C., Decker P.A., Kirsch P.S., Larson N.B., Pankow J.S., Sale M., de Andrade M., Sicotte H., Tang W., Hanson N.Q., Wassel C.L., Polak J.F., Tsai M.Y. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2015. 240(1). 3-9

30. Chen W.S., Chen S.J., Lee C.C., Cherng W.J., Liu M.H., Wang C.H. Plasma P-selectin predicts long-term cardiovascular events in hospitalized patients with suspected coronary artery disease and preserved left ventricular function: a 10-year follow-up study. Biomed J. 2013 May-Jun. 36(3).137-143
31. Bajrakova Ju.V., Kazachek Ja.V., Ponasenko A.V. The role of interlukin-6, C-reactive protein and P-selectin gene polymorphism in the development of neurological complications after coronary bypass surgery. Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2013. 6(6). 24-27. in Russian.
32. Hvisjuk M.A. Research of effect of antiplatelet drugs on the level of P-selectin and galectina-3 in patients with coronary artery disease. Tribuna molodogo vchjonogo. Problemi bezperervnoï medichnoï osviti ta nauki. 2016. 4. 76-79. in Russian.
33. Wagner H., Lood C., Borna C., Gidlöf O., Truedsson L., Brown P., Zhou C., Winters K., Jakubowski J.A., Erlinge D. Prasugrel 5 mg inhibits platelet P-selectin and GPIIb-IIIa expression in very elderly and non elderly: results from the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic study in stable CAD patients. J Thromb Thrombolysis. 2016 Oct. 42(3). 369-75
34. Hajsadeghi S., Chitsazan M., Chitsazan M., Salehi N., Amin A., Bidokhti A.A., Babaali N., Bordbar A., Hejrati M., Moghadami S. Prasugrel Results in Higher Decrease in High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Comparing to Clopidogrel. Clin. Med. Insights Cardiol. 2016. 10. 149–155
35. Gasecka A., Nieuwland R., Budnik M., Dignat-George F., Eyileten C., Harrison P., Huczek Z., Kapłon-Cieślicka A., Lacroix R., Opolski G., Pluta K., van der Pol E., Postuła M., Leroyer A., Siljander P., Sturk A., Filipiak K.J. Randomized controlled trial protocol to investigate the antiplatelet therapy effect on extracellular vesicles (AFFECT EV) in acute myocardial infarction. Platelets, 2018 Dec. 26. 1-7
36. Romanjuk S.V. Lymphocyt-platelet adhesion and the level of sP-selectin in patients with ST-elevation myocardial infarction. Simvol naukiF. 2017. 1. 174-176. in Russian.
37. Muller K.A., Chatterjee M., Rath D., Geisler T. Platelets inflammation and anti-inflammatory effects of antiplatelet drugs in ACS and CAD. Thromb Haemost. 2015 Aug. 31. 114(3). 498-518
38. Appay V., Dunbar P.R., Cerundolo V., McMichael A., Czaplewski L., Rowland-Jones S. RANTES activates antigen-specific cytotoxic T lymphocytes in a mitogen-like manner through cell surface aggregation . Int. Immunol. 2000. 12. 1173–1182
39. Pattison J., Nelson P.J., Huie P., von Leuttichau I., Farshid G., Sibley R.K., Krensky A.M. RANTES chemokine expression in cell-mediated transplant rejection of the kidney. Lancet. 1994. 343. 209–211
40. Kuna P., Alam R., Ruta U., Gorski P. RANTES induces nasal mucosal inflammation rich in eosinophils, basophils and lymphocytes in vivo. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1998. 157. 873–879
41. Lillard J. W., Boyaka P.N., Taub D.D., McGhee J.R. RANTES potentiates antigen-specific mucosal immune responses. J. Immunol. 2001. 166. 162–169
42. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M., López-Sendón J.L., Montalescot G., Theroux P., Claeys M.J., Cools F., Hill K.A., Skene A.M., McCabe C.H., Braunwald E; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005. 352. 1179–1189
43. Bhatt D.L, Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E., Cacoub P., Cohen E.A., Creager M.A., Easton J.D., Flather M.D., Haffner S.M., Hamm C.W., Hankey G.J., Johnston S.C., Mak K.H., Mas J.L., Montalescot G., Pearson T.A., Steg P.G., Steinhubl S.R., Weber M.A., Brennan D.M., Fabry-Ribaudo L., Booth J., Topol E.J.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006. 354. 1706–1717