

## ГЛОБАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ ГЕМОСТАЗА (ТРОМБОДИНАМИКА И ТЕСТ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА) И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Мочалов А.В., Горбунов В.В.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, e-mail: andervim@gmail.com*

**Цель исследования:** определить особенности состояния системы гемостаза при помощи глобальных тестов гемостаза, а также выявить генетические факторы риска у больных с острым коронарным синдромом. Для анализа данной проблемы было отобрано 70 публикаций, 32 из которых указаны в списке литературы, в таких базах данных, как PubMed, MedLine, elibrary.ru. В литературном обзоре представлены основные сведения о патогенезе развития острого коронарного синдрома, описаны стандартные лабораторные методы оценки системы гемостаза, дана оценка их диагностической ценности, проведено их сравнение с существующими современными глобальными тестами гемостаза (тромбодинамика и тест генерации тромбина). Основа современного патогенетического лечения острого коронарного синдрома – это двойная дезагрегантная терапия, но существует такая проблема, как резистентность к антиагрегантам, обусловленная в том числе генетическими причинами. Резистентность к дезагрегантам на современном этапе достаточно хорошо изучена, представляет интерес ее преодоление для снижения повторных сердечно-сосудистых ишемических событий. Также существует дополнительная схема тройной дезагрегантной терапии, включающая ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки для пациентов высокого риска ишемических событий. Согласно исследованиям, она в большей степени улучшает прогноз у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома. В подавляющем большинстве случаев у лиц с острым коронарным синдромом на фоне невыраженного коронарного атеросклероза обнаружено носительство хотя бы одного полиморфизма генов коагуляционного звена гемостаза. Выявлено, что глобальные тесты гемостаза обладают большой чувствительностью к гиперкоагуляции по сравнению со стандартными лабораторными методами.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромбодинамика, тест генерации тромбина, гемостаз, ривароксабан.

## GLOBAL HEMOSTASIS TESTS (THROMBODYNAMICS AND THROMBIN GENERATION TEST) AND POLYMORPHISM OF GENES OF THE COAGULATION LINK OF HEMOSTASIS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Mochalov A.V., Gorbunov V.V.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Chita State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, e-mail: andervim@gmail.com*

**The purpose of the study:** to determine the features of the state of the hemostasis system using global hemostasis tests, as well as to identify genetic risk factors in patients with acute coronary syndrome. 70 publications were selected for the analysis of this problem, 32 of which are listed in the list of references in databases such as PubMed, MedLine, elibrary.ru. The literature review provides basic information about the pathogenesis of acute coronary syndrome, describes standard laboratory methods for evaluating the hemostasis system, evaluates their diagnostic value, and compares them with existing modern global hemostasis tests (thrombodynamics and thrombin generation test). The basis of modern pathogenetic treatment of acute coronary syndrome is dual disaggregant therapy, but there is such a problem as resistance to antiplatelet agents, due, among other things, to genetic causes. Resistance to disaggregants at the present stage is well studied and it is of interest to overcome it in order to reduce recurrent cardiovascular ischemic events. There is also an additional triple disaggregant therapy regimen, including rivaroxaban 2.5 mg 2 times a day for patients at high risk of ischemic events and, according to studies, improves the prognosis to a greater extent in patients after acute coronary syndrome. In the vast majority of cases, individuals with acute coronary syndrome against the background of unexpressed coronary atherosclerosis were found to carry at least one polymorphism of the genes of the coagulation link of hemostasis. It was revealed that global hemostasis tests have a high sensitivity to hypercoagulation compared with standard laboratory methods.

Keywords: Acute coronary syndrome, thrombodynamics, thrombin generation test, hemostasis, rivaroxaban.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из самых частых причин летальности в мире. На данный момент патогенез ИБС и острых сердечно-сосудистых событий достаточно хорошо изучен. Есть несколько патогенетических схем дезагрегантной терапии, в частности для ОКС. Но на данный момент нет индивидуальной схемы подбора антиагрегантной терапии, позволяющей выявлять пациентов высокого ишемического риска на основании состояния системы гемостаза, наличия генетических факторов.

**Цель исследования:** определить особенности состояния системы гемостаза при помощи глобальных тестов гемостаза, а также выявить генетические факторы риска у больных с острым коронарным синдромом.

### **Материалы и методы исследования**

Для анализа данной проблемы было проанализировано примерно 70 публикаций, 32 из которых указаны в списке литературы, в таких базах данных, как PubMed, MedLine, elibrary.ru.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### **Эпидемиология и патогенез острого коронарного синдрома (ОКС)**

ИБС и, в частности, ОКС являются одними из наиболее частых причин смерти во всем мире, в том числе и в России [1]. Наиболее типичным вариантом развития ОКС является коронарный атеротромбоз.

Атеросклероз – это мультифакторное заболевание, которое опосредовано различными биохимическими механизмами. Развитие атеросклеротической бляшки включает в себя следующие этапы: 1 – стадия липидного пятна, 2 – стадия воспалительного ответа, 3 – стадия атеромы. Развитие атеросклероза происходит в течение десятилетий, до момента наступления неблагоприятных событий – ОКС, ишемического инсульта. На данный момент существует множество теорий развития атеросклероза. Впервые патогенез атеросклероза начали изучать в середине XIX века, когда появились две основные теории: теория Рокитанского, которая гласит о том, что изначально в сосудистой стенке происходит отложение фибрина с дальнейшим ростом соединительной ткани, образованием фиброзной бляшки, вторичным накоплением липидов; и воспалительная теория Вирхова [2]. В дальнейшем теорию воспаления усовершенствовали Росс и Гломсет в 1976 г., которые предположили, что рост атеросклеротической бляшки является ответом на повреждение сосудистой стенки. В дальнейшем Росс продолжил изучение патогенеза атеросклероза и выдвинул теорию о том, что атеросклероз является следствием специфических реакций на молекулярном и клеточном уровне, которые по своей сути являются воспалением, а первоочередная роль в развитии бляшки принадлежит дисфункции эндотелия [3]. Согласно этой концепции, автор гипотезы предполагал такие причины эндотелиальной дисфункции, как повышенный уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); перекисное окисление липидов, повышенная

нагрузка на стенку сосуда в результате гемодинамического удара (гипертоническая болезнь), нарушение углеводного обмена; генетические особенности; гипергомоцистеинемия. При совокупности этих факторов повышаются эндотелиальная адгезивность к лейкоцитам или тромбоцитам, проницаемость к воспалительным цитокинам, тромбоцитарному фактору роста. Происходит адгезия тромбоцитов на поврежденном эндотелии, они, в свою очередь, выделяют активные вещества в кровь. Также популярной является теория Дж. Б. Дьюгеда, согласно которой наиболее вероятной причиной развития атеросклероза является локальное повреждение стенки эндотелия, а тромбоциты, активированные при помощи компонентов системы комплемента, участвуют в воспалительном процессе в стенке сосуда [4]. Также существуют теории, которые предполагают рост гладкомышечного слоя в ответ на повреждение эндотелия, с последующим воспалением и накоплением липопротеидов в эндотелии [5]. В целом большинство авторов теорий о развитии атеросклероза сходятся во мнении, что данный процесс является мультифакториальным и включает в себя системное воспаление, свободнорадикальные процессы, взаимодействия метаболических каскадов с активированными тромбоцитами, которые опосредуются генетическими полиморфизмами и мутациями [6]. В итоге атеросклеротический процесс представляется в первую очередь повреждением эндотелия и развитием эндотелиальной дисфункции, в результате чего увеличивается проницаемость эндотелия, происходят адгезия и активация тромбоцитов, иммунных клеток, вследствие чего в толще эндотелия накапливаются липопротеины низкой плотности, поглощаемые макрофагами, которые трансформируются в пенистые клетки, что служит началом образования липидных пятен [7].

В конечном итоге липидное ядро атеросклеротической бляшки индуцирует ее рост в направлении сосуда. Вследствие этого атеросклеротическая бляшка истончается, повышается ее проницаемость, что в дальнейшем приводит к еще большей инвазии иммунных клеток и высвобождению растворимых факторов в фиброзную ткань, после чего бляшка становится нестабильной, и в дальнейшем ее целостность нарушается [8].

Тканевой фактор, содержащийся во многих клетках организма, в том числе в эндотелиальных, пенистых клетках, в результате повреждения атеросклеротической бляшки попадает в кровь и запускает внешний путь свертывания крови. Разрыв атеросклеротической бляшки является конечным этапом развития атеросклеротического процесса, что вызывает острые сосудистые события в зависимости от локализации бляшки [9].

#### **Методы оценки гемостаза**

##### **Стандартные лабораторные методы (коагулограмма)**

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Методом АЧТВ определяется время свертывания плазмы после добавления активатора, фосфолипидов и

хлорида кальция. В плазме запускается внутренний путь свертывания, начиная с активации XII фактора. АЧТВ позволяет выявлять приобретенный или врожденный дефицит факторов внутреннего пути свертывания крови. Также метод АЧТВ применяется для контроля терапии гепарином [10].

Методом протромбинового времени определяется время формирования сгустка в плазме после добавления к ней активатора VII фактора свертывания, в результате чего запускается внешний путь свертывания. Опять же протромбиновое время чувствительно к гипокоагуляции, позволяет выявить приобретенный или врожденный дефицит факторов внешнего пути свертывания крови, дефицит витамина К, а также контролировать терапию варфарином (международное нормализованное отношение – МНО) [10].

Для определения фибриногена в клинической практике применяются несколько методов. Наиболее распространенным является метод определения фибриногена по Клауссу. Сущность метода заключается во взаимодействии фибриногена разведенной плазмы обследуемого с тромбином, добавленным в повышенной концентрации (для исключения действия антитромбинов). В этих условиях время реакции образования сгустка зависит только от количества фибриногена [10].

Тромбиновое время отображает скорость образования фибринового сгустка после добавления к плазме тромбина. Тромбиновое время также чувствительно к гипокоагуляции, и его удлинение позволяет предположить снижение количества фибриногена либо нарушение его структуры, а также наличие антикоагулянтов (гепарина) в плазме [10].

Таким образом, с учетом особенностей стандартных лабораторных методов оценки системы гемостаза можно отметить, что они обладают чувствительностью в отношении гипокоагуляции, таких состояний, как различные гемофилии, заболевания печени с печеночно-клеточной недостаточностью, терапия антикоагулянтами.

Но для определения гиперкоагуляции данные методы оказались недостаточно чувствительными. Так, под наблюдением находились 85 человек, из них 56 пациентов с нестабильной стенокардией, 19 лиц со стабильной стенокардией и 10 человек группы контроля. Основные показатели коагулограммы (АЧТВ, ПТВ, ТВ, МНО, фибриноген, АТ III) и агрегатограммы (степень, скорость и время спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов) у пациентов со стабильной стенокардией (ФК III) и нестабильной стенокардией достоверно не различались [11].

### **Интегральные методы оценки гемостаза**

В настоящее время существуют современные методы оценки гемостаза, так называемые глобальные тесты: тромбодинамика и тест генерации тромбина, которые

показывают свою эффективность в отношении выявления гипокоагуляции, а также значительно эффективнее определяют гиперкоагуляцию [12, 13].

Изучение гемостаза при помощи тромбодинамики применялось в многих исследованиях при различных патологиях. Так, например, наблюдали 120 пациентов со средним возрастом 61 год, которым проводилось плановое хирургическое лечение. Выявлено, что в предоперационном периоде 16,6% пациентов имеют гиперкоагуляцию при нормальных стандартных показателях крови, 65% из них составляют больные из низкой группы риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). В послеоперационном периоде число случаев гиперкоагуляции возросло до 34,2% за счет пациентов из групп с расчетным умеренным и высоким риском ВТЭО. Тромбозы глубоких вен выявлены у 18 (15%) исследуемых, по 6 человек из каждой группы риска, в сроки 2–15-е сутки после операции. Во всех случаях они развились при наличии предоперационной гиперкоагуляции. Таким образом, показана высокая информативность теста тромбодинамики при прогнозировании, диагностике и оценке эффективности лечения ВТЭО при плановых хирургических вмешательствах [14].

Множество исследований гемостаза с помощью тромбодинамики проведено у беременных. Например, в одном исследовании наблюдали 66 беременных, которым проводилось кесарево сечение и у которых отсутствовали гипертензивные расстройства во время беременности. Данное исследование показало нарастание гиперкоагуляции после оперативного вмешательства и возвращение показателей тромбодинамики к нормальным значениям на 5-е сутки после операции. В то же время показатели коагулограммы оставались неизменны [15].

Также в двух других исследованиях сравнивали чувствительность интегральных и стандартных методов оценки гемостаза в отношении гипер- и гипокоагуляции (индуцированной гепарином) [16, 17]. Эти исследования показали, что интегральные методы оценки гемостаза обладают более высокой чувствительностью в отношении гиперкоагуляции по сравнению с определением стандартных показателей (АЧТВ, ПВ, ТВ).

В свою очередь, есть исследования, которые показали более высокую чувствительность теста тромбодинамики и генерации тромбина терапии гепарином, в отличие от определения АЧТВ [18, 19]. Метод тромбодинамики в том числе чувствителен для определения анти-Ха-активности [20].

Также проводились исследования тромбодинамики у пациентов с ИБС и, в частности, ОКС. Например, в одном исследовании проводилась оценка особенностей тромбообразования у пациентов с острым коронарным синдромом [21]. Данная работа показала, что у пациентов с ОКС отмечается гиперкоагуляция по данным тромбодинамики по сравнению с группой

контроля, что говорит об исходно активированном состоянии гемостаза среди таких пациентов.

В другом исследовании [22] сравнивали чувствительность интегральных и стандартных методов оценки гемостаза при ИБС. По данным данного исследования, новые интегральные методы оценки гемостаза показали большую эффективность по сравнению со стандартными лабораторными методами в отношении как гипер-, так и гипокоагуляции, а также позволяют оценивать одновременно внешний и внутренний пути свертывания.

В еще одном исследовании [23] изучалось влияние дисфункции эндотелия на гемостаз у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования, проводилась оценка системы гемостаза при помощи тромбодинамики. У пациентов основной группы были значительно увеличены показатели скорости роста, размер фибринового сгустка, а также отмечалось наличие спонтанных сгустков в половине случаев по сравнению с группой контроля.

Данные исследования являются немногочисленными, и в них не оценивался долгосрочный прогноз у пациентов после перенесенного ОКС, что предрасполагает к последующим исследованиям.

### **Основа терапии ОКС**

Для успешной терапии ОКС важно применение антитромбоцитарных препаратов, способных подавлять агрегацию тромбоцитов. Существует множество исследований, посвященных проблемам резистентности к антиагрегантам, в частности аспиринорезистентности [24], в которых отмечают важную роль полиморфизма генов тромбоцитарного звена гемостаза и их влияние на ишемические события.

Двойная дезагрегантная терапия (ДАТ) аспирином и блокатором рецепторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов (клопидогрел/прасугрел/тикагрелор) составляет базисную терапию у пациентов с острым коронарным синдромом, которая снижает риск повторных ишемических событий [25, 26]. Несмотря на использование двойной дезагрегантной терапии, более чем у 10% пациентов случаются повторные ишемические события [27]. Проблемы с резистентностью к клопидогрелю также достаточно хорошо изучены, что показано во многих исследованиях [28].

Таким образом, представляет интерес дальнейшее изучение факторов риска, влияющих на повторные ишемические события, у пациентов, перенесших ОКС. Представляет интерес изучение состояния плазменного гемостаза с учетом полиморфизма генов факторов свертывания крови. Согласно проведенному исследованию структуры тромбов в коронарных артериях при ОКС, в котором у пациентов с помощью тромбоэкстракции извлекали тромб, после чего изучали его с помощью электронного микроскопа, было выяснено, что коронарные тромбы состоят как минимум на 50% из фибрина [29].

Помимо стандартной ДАТ, есть альтернативная схема – трехкомпонентная дезагрегантная терапия (ТАТ) – ацетилсалициловая кислота + клопидогрел + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. В крупном исследовании ATLAS [30], в котором принимали участие пациенты после перенесенного ОКС и наблюдались в течение 24 месяцев, пациенты были разделены на три группы: принимавшие 2,5 мг ривароксабана 2 раза в сутки; 5 мг ривароксабана 2 раза в сутки; группа плацебо. У пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом ривароксабан снижал риск смерти от инфаркта миокарда и инсульта. Ривароксабан увеличивал риск обширного кровотечения и внутричерепного кровоизлияния, но не риск смертельного кровотечения.

#### **Определение дополнительных факторов риска (полиморфизмов генов плазменного звена гемостаза)**

Полиморфизм генов плазменного звена гемостаза также является весомым фактором риска в развитии острых сердечно-сосудистых событий. В рамках ОКС существует немного исследований, посвященных исследованию полиморфизма генов коагуляционного звена гемостаза. У 116 пациентов в возрасте от 25 до 44 лет, проходящих стационарное лечение по поводу ОКС [31], оценивались генетические полиморфизмы FII G20210A, FV G1691A. Согласно результатам, у пациентов молодого возраста с ишемическими событиями рекомендовано определять вышеперечисленные генетические полиморфизмы, поскольку в большинстве случаев выявляется наличие как минимум одного полиморфизма, а также это позволит формировать группы высокого риска развития ОКС.

В другом российском исследовании изучали полиморфизмы генов коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ОКС и невыраженным атеросклерозом коронарных артерий [32]. Изучались такие полиморфизмы генов, как: F2 (20210 G>A) rs1799963, F5 (1691 G>A) rs6025, F7 (10976G>A) rs6046, F13 (163 G>T) rs5985, F1 (-455G>A) rs1800790. Согласно результатам данного исследования, больные с ОКС и невыраженным атеросклерозом коронарных артерий составили порядка 3% от общего числа. В 97% случаев среди данных пациентов с ОКС было обнаружено носительство хотя бы одного генетического полиморфизма системы гемостаза, которые ассоциируются с риском тромбозов. Распределение частоты встречаемости генетических полиморфизмов системы гемостаза, ассоциированных с тромбофилиями, оказалось сопоставимым по сравнению с ОКС на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза.

Учитывая, что ривароксабан является ингибитором Ха фактора свертывания крови, его применение в рамках ОКС с патогенетической точки зрения оправдано. Наличие вероятных факторов риска у пациентов (полиморфизмов генов плазменного гемостаза), предрасполагающих к гиперкоагуляции, предоставляет почву для исследования данных

полиморфизмов у пациентов с ОКС в общей популяции, что позволит дополнительно прогнозировать повторные ишемические события.

### **Выводы**

1. Интегральные методы оценки системы гемостаза показывают более высокую чувствительность к гиперкоагуляции по сравнению со стандартными лабораторными методами.
2. Существует широкий спектр исследований механизмов резистентности к антиагрегантам, что свидетельствует о хорошей осведомленности по данному вопросу.
3. Исследования с определением риска ишемических событий на основании генетических полиморфизмов коагуляционного звена гемостаза немногочисленны и противоречивы.
4. Исследования гемостаза при помощи «глобальных» тестов гемостаза у больных с ОКС немногочисленны и учитывают только острый период, а также выборка проводилась среди лиц молодого возраста.

### **Заключение**

Исследования полиморфизма генов коагуляционного звена гемостаза в рамках ОКС немногочисленны и касаются в основном лиц молодого возраста с невыраженными изменениями коронарных артерий. Также скудны имеющиеся данные, касающиеся глобальной оценки гемостаза при помощи современных тестов тромбодинамики и теста генерации тромбина в рамках ОКС. Это предрасполагает к дальнейшему исследованию плазменного звена системы гемостаза у пациентов с ОКС.

### **Список литературы**

1. Данные Росстата - Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. [Электронный ресурс]. URL: <https://fedstat.ru/indicator/58543>. (дата обращения: 20.09.2024).
2. Yuki H., Isselbacher E., Niida T., Suzuki K., Kinoshita D., Fujimoto D., Lee H., McNulty I., Nakamura S., Kakuta T., Jang I.K. Protruding Aortic Plaque and Coronary Plaque Vulnerability // J. Am. Heart. Assoc. 2024. Vol. 16. Is. 12. P. 2 DOI: 10.1161/JAHA.123.032742.
3. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease // The New England Journal of Medicine. 1999. Vol. 340. Is. 2. P. 115–126. DOI: 10.1056/NEJM199901143400207.
4. Kim H., Conway E.M. Platelets and complement cross-talk in early atherogenesis // Frontiers. 2019. Vol. 6. P. 131. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00131.
5. Santos-Gallego C.G., Picatoste B., Badimón J.J. Pathophysiology of acute coronary syndrome // Current Atherosclerotic Reports. 2014. Vol. 16. P. 1–9. DOI: 10.1007/s11883-014-0401-9.

6. Назаренко М.С., Марков А.В., Слепцов А.А. Современные представления о молекулярно-генетических механизмах атерогенеза // Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике. 2015. №5. С.56–68.
7. Abedinzadeh N., Pedram B., Sadeghian Y., Nodushan S.M., Gilasgar M., Darvish M., Mokarizadeh A. A histopathological analysis of the epidemiology of coronary atherosclerosis: an autopsy study // Diagnostic Pathology. 2015. Vol. 10. P. 87. DOI: 10.1186/s13000-015-0324-y.
8. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. Vol. 25. Is. 10. P. 2054–2061. DOI: 10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18.
9. Sakakura K., Nakano M., Otsuka F. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression // Heart Lung Circ. 2013. Vol. 22. Is. 6. P. 399–411. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.03.001.
10. Adcock D.M., Moore G.W., Montalvão S.L., Kershaw G., Gosselin R.C. Activated Partial Thromboplastin Time and Prothrombin Time Mixing Studies: Current State of the Art // Semin Thromb Hemost. 2023. Vol. 49. Is. 6. P. 571-579. DOI: 10.1055/s-0042-1756196.
11. Cavallari I., Nusca A., Ricottini E., Di Sciascio G. Prognostic role of platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes // Cardiol. Rev. 2014. Vol. 22. Is. 6. P. 313-318. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000034.
12. Brummel-Ziedins K.E., Wolberg A.S. Global assays of hemostasis // Current Opinion in Hematology. 2014. Vol. 21. Is. 5. P. 395–403. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000074.
13. Dargaud Y., Sorensen B., Shima M. Global haemostasis and point of care testing // Haemophilia. 2012. Vol. 18. Is. 4. P. 81–88. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02855.x.
14. Бабицкий А.А., Ткаченко А.Н., Давыденко В.В. Возможности теста тромбодинамики в прогнозировании, диагностике и контроле эффективности лечения венозных тромбоэмболических осложнений при плановых хирургических вмешательствах // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023. № 4(88). С.17-24.
15. Курманбаев Т.Е., Яковлев Н.В., Хасанов А.А. Динамика состояния коагуляционного звена системы гемостаза у родильниц, родоразрешенных оперативным путем // Практическая медицина. 2016. № 9(101). С.90-94.
16. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovsepyan R.A., Surov S.S., Korotina N.G. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency // Talanta. 2018. Vol. 180. P. 282–291. DOI: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
17. Грачева М.А., Баландина А.Н., Атауллаханов Ф.И., Ройтман Е.В. Сравнение ответов интегральных и скрининговых тестов оценки системы гемостаза на различные коагуляционные состояния в моделях in vitro // Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. №4. С.64–72.

18. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I., Tarandovskiy I.D., Orel E.B., Poletaev A.V. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma // *Leuk Lymphoma*. 2015. Vol. 56. Is. 12. P. 3418–3425 DOI: 10.3109/10428194.2015.1041385.
19. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I., Shpilyuk M.A., Seregina E.A., Dashkevich N.M. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery // *Journal of Perinatal Medicine*. 2018. Vol. 46. Is. 3. P. 251–60. DOI: 10.1515/jpm-2016-0333
20. Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., Koltsova E.M.. Thrombodynamics – a new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. Is. 6. P. 1-18. DOI: 10.1371/journal.pone.0199900.
21. Калинская А.И., Саввинова П.П., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом // *Российский кардиологический журнал*. 2018. №23(9). С.12-16.
22. Шлык И.Ф. Информативность метода тромбодинамики в оценке состояния гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Медицинский вестник Юга России*. 2019. №10(2). С.48-54.
23. Шлык И.Ф., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Влияние дисфункции эндотелия на гемостаз у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. №15(1). С. 28-31.
24. Grinshtein Y.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Y. The Prognostic Value of Combinations of Genetic Polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19\* 2 Genes in Predicting Cardiovascular Outcomes After Coronary Bypass Grafting // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018. Vol. 22. Is. 4. P. 25-31. DOI 10.1089/gtmb.2017.0177.
25. Khatami M., Heidari M.M., Soheilyfar S. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease // *Archive of Medical Science Atherosclerotic Diseases*. 2016. Vol. 27. Is. 1. P. 9-15. DOI 10.5114/amsad.2016.59587.
26. Wright J.D., Folsom A.R., Coresh J., Sharrett A.R., Couper D., Wagenknecht L.E., Mosley T.H. Jr., Ballantyne C.M., Boerwinkle E.A., Rosamond W.D., Heiss G. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study: JACC Focus Seminar 3/8. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Vol. 77. Is. 23. P. 2939-2959. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.035.
27. Kulickowski W., Witkowski A., Polonski L. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs; a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed

by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology // The European Heart Journal. 2009. Vol. 30. Is. 4. P. 426-435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn562.

28. Puchinyan N.F., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Malinov L.I. High residual reactivity of platelets against a background of dual antiplatelet therapy, revealed by the method of optical aggregation, and the frequency of development of atherothrombotic complications after PCI in patients with ischemic heart disease in real clinical practice // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016. Vol. 12 Is. 4. P. 385-390. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390.

29. Ribeiro D.R.P., Schmidt M.M., Leguisamo N., Cambuzzi E., De Luca G., de Quadros A.S. Immunohistochemical characteristics of coronary thrombi in ST-elevation myocardial infarction // American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice. 2022. Vol. 24. DOI: 10.1016/j.ahjo.2022.100175.

30. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., Bassand J.P., Bhatt D.L., Bode C., Burton P., Cohen M., Cook-Brunns N., Fox K.A., Goto S., Murphy S.A., Plotnikov A.N., Schneider D., Sun X., Verheugt F.W., Gibson C.M. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome // The New England Journal of Medicine. 2012. Vol. 366. Is. 1. P. 9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.

31. Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Ведущие факторы развития острого коронарного синдрома у пациентов молодого возраста // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. №8(4). С.72-81.

32. Федорова С.Б., Кулагина И.В., Рябов В.В. Полиморфизмы генов факторов системы гемостаза у пациентов с невыраженными изменениями коронарных артерий при остром коронарном синдроме // Кардиология. 2019. №59(10). С.14-22.