



Сопряжение механизмов действия гиполипидемической и анти тромботической терапии. Обзор

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0001

© А. Б. Сумароков, Л. И. Бурячковская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Сумароков Александр Борисович, Бурячковская Людмила Ивановна. Сопряжение механизмов действия гиполипидемической и анти тромботической терапии. Обзор. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;1(42):5–20.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0001

Абстракт

Представлены публикации оригинальных исследований общих путей регуляции липидного обмена и гемостаза, а также обзорные работы по этой проблеме. Сложности взаимоотношений обмена липидов и состояния гемостаза обусловлены их многоуровневой природой. Взаимодействие происходит на уровне межклеточных контактов, при транспорте участников обмена в плазме, при трансмембранном транспорте, при внутриклеточных процессах, при активном участии иммунной системы. Оценка роли каждого из компонентов этих превращений затруднена из-за многочисленности клеточного состава участников этих процессов, разнообразия их роли, причем результаты итогового воздействия определяются интегративным вкладом участников процесса. Экспериментальные исследования, показавшие тормозящие влияния на атеросклеротические изменения сосудистой стенки, благодаря современным визуализирующим методам позволили постепенно переносить изучение динамики сосудистого поражения на коронарные артерии человека *in vivo*.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия и гемостаз, анти тромботическая терапия, гиполипидемическая терапия.

Junion junction in mechanisms action drugs in hypolipidemic and antithrombotic therapies. Review

A. B. Sumarokov, L. I. Buryachkovskaya

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

Resume

Studies of junion junction in mechanisms action hypolipidemic (HLT) and antithrombotic (ATT) therapy and some reviews on this topic are discussed. Difficulties in distinguishing coexistent of HLT and ATT effects are in their multilevel nature: intercellular interaction with receptors, transmembrane transport, intracellular coaction, role of immune mechnisms and so on. Experimental studies revealed retardation of artherosclerosis in coronary arteries. Modern methods of visualization technic givies us the possibility to study dynamics of atherosclerotic disease of men in vivo.

Key words: Atherosclerosis. Dislipidemia & Haemostasis. Antithrombotic therapy. Hypolipidemic therapy.

Гиполипидемическая терапия (ГЛТ) и антитромботическая терапия (АТТ) – два основных способа медикаментозного лечения заболеваний, вызванных атеросклерозом сердечно-сосудистой системы. Использование этих двух групп лекарственных средств (ЛС) при лечении больных способствует снижению показателей летальности при остром инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, улучшению исходов заболевания после реваскуляризации. В настоящее время эти два вида медикаментозной терапии воспринимаются изолированно, без взаимосвязи между собой. Фармакологические классификации вполне обоснованно рассматривают эти два класса ЛС по отдельности из-за явных различий в механизмах действия. Насколько в действительности оба способа медикаментозного воздействия на атеротромбоз далеки друг от друга, существует ли общее в механизме действия ЛС для ГЛТ и АТТ? Если такие эффекты существуют, то насколько велико их значение для лечения больного, реально ли их использовать? Это непростые вопросы, на которые пока не существует очевидных ответов.

Общие точки в механизмах действия антитромботических и гиполипидемических средств – существуют ли они?

Наиболее демонстративным примером сопряжения эффектов АТТ и ГЛТ служит действие гепарина, который не только является ингибитором тромбина, но и обладает гиполипидемическим эффектом. Под действием гепарина происходит освобождение липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая вызывает в плазме уменьшение размеров богатых триглицеридами хиломикронов из-за удаления из них свободных жирных кислот и последующей трансформации хиломикронов в ремнантные частицы. ЛПЛ вызывает также снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [1]. Действие гепарина можно наблюдать иногда уже в пробирке с хилезной сывороткой, что дало гепарину одно из его давних названий – «просветляющий фактор» [2]. Однако для длительной гиполипидемической терапии этот кратковременный «просветляющий» эффект неприменим, так как снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – определяющего фактора в развитии атеросклероза – не происходит, а необходимое для ГЛТ длительное использование гепарина может вызвать побочные эффекты. Возможно, свой вклад в изменение светопропускания плазмы в пробирке под действием гепарина вносит и осаждение под его действием нитей фибрина. После снижения уровня триглицеридов с помощью диеты или ГЛТ хилезность сыворотки исчезает. Обсуждения заслуживают некоторые возможные точки сопряжения эффектов на уровне клеток и рецепторов, которые позволяют предполагать взаимосвязи, общее и различное в механизмах действия ГЛТ и АТТ.

Атерома – площадка реализации действия лекарственной терапии

Ключевую роль в формировании атеромы играет патологическое взаимодействие между липопротеидами плазмы и клетками интимы, а также моноцитами, трансформирующимися в макрофаги. Насыщение последних липидами приводит к образованию пенистых клеток – одной из составляющих атеросклеротической бляшки. Темп нарастания объема атеросклеротической бляшки зависит от влияния большого количества различных факторов: активности клеточных элементов в локусе протекающего процесса образования будущей атеромы, которые находятся как в эндотелии, так и в субэндотелии; насыщенности плазмы липидами и протромботическими факторами, состояния клеток, находящихся в крови и склонных к фиксации в данном участке сосуда, влияния гемодинамических факторов, включающих сочетание повышенного системного давления внутри сосуда и скорости кровотока, сформировавшейся архитектуры бляшки – ее возраста, насыщенности липидными массами и их состава, включений кальция; наличия эрозированной поверхности на «недавно возникшей бляшке» или имеющейся эрозии у существующей определенной время атеромы фиброзной покрывки, ее толщины и наличия предпосылок к ее разрыву; состава клеточных элементов внутри атеромы; присутствия других факторов, поддерживающих атерогенез; функционирования механизмов трансмембранного транспорта липопротеидов в клетки эндотелия и их захват макрофагами [3]. Индивидуальное для каждого человека сочетание всех этих факторов определяет темп дальнейшего развития атеромы и в зависимости от динамики компенсации нарастающего процесса ишемии – время появления клинических симптомов болезни.

Липидная компонента выступает не только как атерогенный фактор, повышающий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но и влияет на факторы коагуляции и тромбоциты. Липопротеиды могут усиливать независимую от тканевого фактора активацию фактора VII в плазме крови. Особенно сильно этот эффект проявляется при повышении в крови уровня ЛПОНП, которые содействуют также сборке протромбокиназного комплекса, что приводит к генерации тромбина [4]. Тромбин может регулировать миграцию и пролиферацию моноцитов, гладкомышечных и эндотелиальных клеток в сосудах и в дальнейшем влиять на роллинг, адгезию и транслокацию лейкоцитов. Активированные тромбоциты экспрессируют Р-селектин и освобождают из своих гранул большое количество хемокинов – растворимых медиаторов с мощным прокоагулянтным и провоспалительным эффектом [IL-1 β , CD40L, β -тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор 4 (PF4), хемокин RANTES (β -киноцидин) и другие], способствующим дальнейшей активации тромбоцитов, иммунных



клеток, процессов хемотаксиса и пролиферации, что ведет к активации эндотелиоцитов и привлечению и транслокации моноцитов в ткань атеромы на ранних этапах ее организации. Хемокины, продуцируемые тромбоцитами – фактор 4 тромбоцитов (CXCL4/фактор 4, содержащийся в α -гранулах тромбоцитов) и рецептор для ряда хемокинов CCL5/RANTES, известный как регулятор Т-клеток, обладают хемоаттрактантным эффектом в отношении моноцитов и способствуют фиксации моноцитов на поверхности воспаленного эндотелия [5–8].

Активированные тромбоциты при нарушении целостности эндотелия выступают инициаторами формирования тромба, а фибрин закрепляет процесс. Вместе они формируют образовавшийся тромб, который нередко приобретает слоистое строение. Этот процесс получил название «атеротромбоз». В некоторых случаях окклюзия может носить динамический характер и не переходить в стадию полной закупорки сосуда [9]. Динамика тромбообразования представляется как непрерывное балансирование протромботических и тромболитических процессов, которые иногда могут протекать на фоне вазоспазма [10]. Связь между воспалением и тромбозом поддерживается также активацией иммунной системы [8]. Обе базовые составляющие атеросклероза – дислипидемия, клеточные и плазменные факторы атеротромбоза – несут ответственность за рост атеромы.

Точки влияния липидов на систему гемостаза

При нарушении равновесия в физиологически сбалансированных процессах обмена липидов возникшие нарушения могут приобретать патологическую значимость, реализуемую посредством различных механизмов.

1. Окислительный стресс, характеризующийся повышением концентрации в плазме ЛПНП, способствует образованию окисленных липопротеидов, вызывающих через активацию CD36 и LOX-1 рецепторов воспаление, ведущее к тромбообразованию [11, 12].

2. Избыток липопротеидов способен модулировать изменение фенотипа тромбоцитов, сопровождающееся активацией рецепторов и запуском межклеточных взаимодействий. Активированные тромбоциты сами способны генерировать окисленные ЛПНП, что поддерживает дальнейший процесс их активации. Кроме того, активированные тромбоциты могут генерировать провоспалительные хемокины, которые стимулируют насыщение мембран клетки мембранными липидами (глицеролипиды, глицерофосфолипиды, сфинголипиды, жирные кислоты). В результате постоянного взаимодействия с циркулирующими в плазме окисленными липопротеидами нарушается система регуляции, осуществляемой в плазме липазами и системой антиоксидантной защиты.

Это может привести к накоплению токсичных метаболитов липидов, которые не отражаются при обычном исследовании липидов крови, но способны откладываться в атероме и тромбах [10]. Одновременно в организме работают saniрующие механизмы: здоровый эндотелий сосудов продуцирует вещества, которые при поступлении в кровоток тормозят процесс активации тромбоцитов. Существует целая группа молекул, являющихся негативными модуляторами активации тромбоцитов. Это хемокины из суперсемейства CEACAM (carcinoembryonic antigen-related adhesion molecules, входящее в семейство межклеточных молекул адгезии), ретиноидные рецепторы, PRAR-рецепторы (peroxisome proliferator-activated receptors), группа молекул, влияющих на пути активации тромбоцитов; основными в этой группе являются NO и простаглицин I2 (PGI2) [13].

3. Образующиеся при дислипидемии пероксид-модифицированные фосфолипиды, активирующие тромбоциты и действующие через Toll-подобные рецепторы, способствуют этим процессам [14]. Липопротеиды влияют на функции тромбоцитов после присоединения к специфическим рецепторам CD36, SR-B1 (scavenger receptor class B, type 1) и LOX-1 (трансмембранный гликопротеид, связывающий окисленные ЛПНП). Нативные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) вызывают синтез или транслокацию фосфолипидов мембраны тромбоцитов, в результате чего нарушается их фосфолипидная композиция, что способствует высвобождению кофакторов коагуляции [15]. В эксперименте показано, что влияние насыщенной липидами плазмы может привести к снижению порога активации тромбоцитов посредством сквенджер-рецепторов [16].

4. Окисленные фосфолипиды транспортируются липопротеидом (a) [Лп(a)], который также принимает участие в активации тромбоцитов. Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) ингибируют тромбоциты через SR-B1 и apoER2 (из семейства рецепторов липопротеидов низкой плотности) рецепторы, удаляя холестерин из мембран тромбоцитов, что способствует снижению активности клеток. Они замедляют связывание тромбоцитов с фибриногеном и подавляют агрегацию в ответ на действие тромбина, способствуют генерации NO, воздействуя на apoER-рецептор, стимулируют фибринолиз. ЛПВП демонстрируют свои антитромботические свойства как в артериальном, так и в венозном русле [17].

Антитромботическое действие нативных ЛПВП осуществляется через ослабление индуцирующих влияний на процесс активации тромбоцитов со стороны тканевого фактора, кофакторной активности факторов коагуляции, протеина C, воздействий на снижение генерации тромбина. Тромбин – ключевой фактор в регуляции воспалительных процессов, действуя через активируемые протеазами рецепторы (protease

activated receptors, PAR), является мощным активатором тромбоцитов, выступает важнейшим фактором воспаления при атеросклерозе. Повышенный уровень ХС-ЛПВП ассоциируется со сниженным уровнем PAI-1, способствует генерации плазмينا и повышает активность фибринолиза [18]. При ИБС отмечается ассоциация факторов свертывания (fII, fVII, fXII, антитромбин III) и факторов/маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), молекулы адгезии sVCAM, асимметричный диметиларгинин (ADMA), PAI-1, гомоцистеин) с наличием нестабильных бляшек в коронарных артериях [3, 18].

5. Тканевой фактор (тканевой тромбопластин, CD142) – мощнейший прокоагулянтный фактор – в большом количестве содержится в пенистых клетках и в атеросклеротической бляшке, куда он попадает при гиперлипидемии вместе с активированными моноцитами, микровезикулами, также содержащими тканевой фактор (ТФ) [19]. Кроме того, ТФ может экспрессироваться гладкомышечными клетками. В норме моноциты не экспрессируют ТФ, но при гиперлипидемии окисленные ЛПНП посредством комплекса Toll-подобных рецепторов TLR4/TLR6 вызывают продукцию моноцитами ТФ; этот процесс тормозится симвастатином [20, 21].

6. Рецептор CD40 и растворимый лиганд sCD40L – важные участники атеросклеротического процесса, к тому же вызывают воспалительный и протромботический ответы: они экспрессируются на мембранах лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также на поверхности активированных тромбоцитов [22, 23].

7. Модифицированные ЛПНП активируют тромбоциты посредством CD36/NOX2-опосредованного ингибирования сигнального пути cGMP/protein kinase G, способствуя тромбообразованию [24].

8. Циркулирующая в крови сериновая протеаза PCSK9, участвующая в регуляции экспрессии рецепторов ЛПНП и метаболизме ароВ липопротеидов, может существенно влиять на обмен холестерина. Повышение уровня PCSK9 ведет к усиленному разрушению рецепторов к ЛПНП и к увеличению концентрации в плазме липопротеидов, включая ЛПНП [25]. Высокий уровень PCSK9 в плазме коррелирует со значениями 11-дегидро-тромбоксана B2 и активностью тромбоцитов [26–28]. Подавление активации тромбоцитов под влиянием ингибиторов PCSK9 может уменьшить генерацию окисленных ЛПНП. Действительно, больные гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавшие лечение алирокумабом или эволокумабом, продемонстрировали вместе со снижением уровня ЛПНП также понижение активности тромбоцитов [29].

9. Липиды, входящие в состав клеточных мембран лейкоцитов и тромбоцитов, определяют их функционирование [14, 31, 32]. В составе клеточных мембран липиды участвуют наряду с белковыми молекулами

в мобилизации субстратов и их трансмембранном транспорте. Особые микродомены плазматической мембраны тромбоцитов (липидные рафты), обогащенные гликофинколипидами и холестерином, в норме отвечают за координацию клеточных процессов, влияют на текучесть мембраны, служат организующими центрами для сборки сигнальных молекул. Именно в этих участках мембраны располагаются активируемые АДФ рецепторы P2Y12, экспрессия которых зависит от уровня содержания липидов в рафтах. Антиагрегант тикагрелор может снижать содержание холестерина и сфингомиелина в этих участках и вследствие этого влиять на перераспределение их присутствия в липидных зонах [32].

10. Образование микровезикул – свободно перемещающихся в плазме клеточных фрагментов, отделившихся от клетки вследствие высокого напряжения сдвига, сниженной температуры, гипоксии, оксидативного стресса, эндотоксинеми и присоединения агонистов к мембранным рецепторам, – способствует тромбообразованию из-за высокого содержания в микровезикулах факторов с прокоагулянтной активностью [33]. PCSK9 может увеличивать продукцию микровезикул, обратное влияние оказывают ингибиторы PCSK9, препятствующие этому процессу. Высказываются предположения о снижении под влиянием ингибитора PCSK9, реактивности тромбоцитов [34].

11. Липидные медиаторы, вырабатываемые тучными клетками (серотонин и др.), оказывают иммуномодулирующее действие, определяют связи между состоянием липидов крови и иммунитетом [35, 36]. Иммуномодулирующие реакции проходят с участием молекул, имеющих тромбоцитарное происхождение [8, 37].

12. Кристаллы холестерина/фосфата кальция, которые появляются внутри клеток в условиях насыщенности плазмы липидами, способствуют усилению влияния инфламماسом и поддержанию провоспалительных изменений в моноцитах и гладкомышечных клетках [38].

13. Частицы ЛПВП обладают антитромботическими свойствами, которые способствуют снижению тромботического риска вследствие предотвращения перегрузки тромбоцитов липидами, ослаблении склонности тромбоцитов к агрегации и ослаблении избыточности эффектов коагуляционного каскада, накоплению эндотелиального NO и увеличению синтеза простагличина, снижению генерации тромбина [17, 39, 40]. Больные тромбозом глубоких вен и венозной тромбоэмболией характеризуются низким уровнем ЛПВП [41, 42]. ЛПВП участвуют в процессе коагуляции: выполняя свои транспортные функции, они притягивают на свою поверхность и переносят тромбин, другие кофакторы коагуляции.

14. Показано, что уровень аполипопротеина С-III коррелирует с комплексом afVII-AT, что подтверждает связи между гиперлипидемией и повышенным риском тромбообразования [43].



Частицы ЛПВП в комплексе с антитромбином III принимают участие в торможении активности fX (фактор Стюарта-Прауэра) [44]. Аполипопротеин Н (ароН) входит в состав ЛПВП с развернутым спектром антикоагулянтной активности: от торможения коагуляции и агрегации тромбоцитов до торможения факторов внутреннего пути свертывания. ЛПВП совместно с апоА1 могут разрушать анионные фосфолипиды (фосфатидилсерин). ЛПВП также вовлечены в процесс регуляции активности fvW. Антитромботическое действие ЛПВП проявляется и при формировании тромба, модулируя эффект плазмينا при фибринолизе [45]. ЛПВП тесно связаны с большой группой сериновых протеаз и их ингибиторов, что определяет их роль в развитии атеросклероза, коагуляции. Регуляция коагуляции происходит по пути протеина С, fvW. Взаимодействие ЛПВП и ингибиторов протеаз регулирует систему комплемента, провоспалительные влияния на активность инфламасом. Под влиянием симвастина параллельно снижению уровня ЛПНП наблюдается снижение циркулирующих интерлейкинов IL-6, IL-13, интерферона (INF-gamma), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), Е-селектина, CD-40L, растворимого Р-селектина, 8-OH-2'-дегидрогуанозина; в то же время увеличиваются концентрация интерлейкина IL-10 и растворимого рецептора конечных продуктов гликирования sRAGE (soluble receptor of Advanced Glycation End Product) [45].

В целостном организме функционирование тромбоцитов подвергается действию значительно-го числа метаболических факторов риска [45].

Сегодня меняется и сама концепция транспорта ЛПНП через поврежденный эндотелий, которая ранее рассматривалась как результат их пассивной фильтрации внутрь клетки из насыщенной липопротеинами плазмы через скомпрометированный эндотелий [47]. Накапливаются данные о том, что процесс трансмембранного транспорта ЛПНП опосредован работой рецепторов – скавенджер-рецептора В1 (SR-B1) [48–50], рецепторподобной киназы 1 активина (ALK1) [47] и LDL-рецепторов [49]. Насыщение моноцитов окисленными ЛПНП способствует их экстравазации, открывающей прямой путь к превращению макрофагов в пенистые клетки и зарождению атеромы. В миграции насыщенных липидами моноцитов, трансформирующихся впоследствии в макрофаги и пенистые клетки, активное участие принимают тромбоциты, поддерживающие процесс посредством генерации хемокинов [50].

Атерогенное действие триглицеридов, возможно, осуществляется через ассоциативные связи между ароА-V и ароС-III, выявленными Schaap с соавт. и нашедшими подтверждение в результатах исследований de Faria [51,52]. В отличие от более крупных частиц мелкие формы ЛПОНП и липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) атерогенны, в результате за счет высокой их концентрации у лиц с гипертриглицеридемией повышен риск

ИБС. Медиаторами в тесно взаимосвязанных процессах воспаления и иммунитета, воспаления и ангиогенеза, гемостаза и воспаления выступают тромбоциты [13,53–55]. Эффективность воздействия на атеросклероз противовоспалительной терапии, хотя и не очень выраженная, на примере канакинумаба доказывается результатами исследования CANTOS [55]. Такой терапевтический подход вызывает интерес при лечении атеросклероза у больных ревматоидным артритом [56]. Среди недостатков существующих препаратов с противовоспалительным механизмом действия отмечаются нейтропения, супрессия костного мозга, понижение иммунитета, что затрудняет их длительное применение, необходимое при лечении сосудистых заболеваний.

Взаимодействие активированных тромбоцитов, избытка липопротеидов, других участвующих в атерогенезе факторов, которое происходит на эндотелиальной поверхности сосуда, поверхности атеромы и внутри нее, представляет собой сложный процесс, пока полностью не расшифрованный. Повышенная прокоагулянтная активность особенно характерна для ранних стадий формирования атеромы [57].

Существует ли антиагрегантный эффект у статинов?

Сведения о влиянии статинов на агрегационные свойства тромбоцитов и формирование артериального тромба обсуждается в литературе, поскольку для этого имеются данные лабораторных исследований. Сведения носят противоречивый характер. Влияние статинов на агрегацию тромбоцитов отрицалось в ранних работах [58, 59]. По мнению Violi [60] антитромбоцитарный эффект статинов имеется, но он быстро перекрывается контррегулирующими влияниями. В недавнем метаанализе указывается, что благоприятное влияние статинов на исходы болезни не затрагивает процессы активации и агрегации тромбоцитов [61]. О влиянии других гиполипидемических средств на гемостаз известно меньше. Ранее считалось, что фибраты способны влиять на уровень PAI-1, однако более поздний анализ не позволяет утверждать, что они обладают антитромботическим эффектом [62].

Статины и венозный тромбоз

Венозное русло не подвержено атеросклеротическому поражению, характерному для артерий. Однако целесообразность применения статинов при лечении венозных тромбозов обсуждается в литературе на протяжении более чем 20 лет, и мнения исследователей по этому вопросу расходятся.

В литературе существует мнение, что статины (с наибольшим успехом – розувастатин) могут оказывать превентивное влияние на тромбоз благодаря своим плейотропным эффектам:

противовоспалительному, антиоксидантному, возможно, блокированию деградации антитромботических белков [61]. Антикоагулянтные свойства статинов связываются чаще всего с подавлением активности тканевого фактора [20, 63] и регуляцией уровня тромбомодулина [60].

На гиперлипидемию как возможную этиологическую причину тромбоза глубоких вен (ТГВ), венозной тромбоэмболии (ВТЭ) впервые было обращено внимание группой японских врачей во главе с Tomio Kawasaki еще в 1997 году [64]. Авторы наблюдали 109 больных с впервые возникшим тромбозом глубоких вен. Контроль составили 109 здоровых лиц. Больные с ТГВ имели достоверно более высокие значения концентрации общего холестерина и триглицеридов. Было высказано мнение, что в основе этого явления лежат нарушения транспорта свободной формы ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). Синтезируемый в эндотелиальных клетках TFPI переносится частицами ЛПВП. Повышение уровня ЛПВП при гиперлипидемии приводит к появлению большего числа мест связывания для TFPI и в результате этого – к снижению его содержания в клетках сосудистой стенки.

Регуляция гемостаза/коагуляции прямо или косвенно задействована в обмене липидов, поэтому рассматривать влияние статинов на тромбообразование сквозь призму процессов воспаления представляется логичным. Почти все факторы коагуляции с различной степенью аффинности взаимодействуют с липидами, модулирующими атеротромбоз. Экспрессия тканевого фактора, важнейшего индуктора процесса коагуляции, стимулируется под влиянием липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Тканевой фактор, высвобождающийся из обнаженного эндотелия, является мощным активатором каскада реакции коагуляции, инициирующего генерацию тромбина. Он также поддерживается выработкой молекул адгезии изнутри сосудистой стенки и клетками тканей, окружающих сосуд – перикардами, адвентициальными фибробластами. Повышение уровня фибриногена коррелирует с повышенным уровнем ЛПНП, Лп(а) и триглицеридов. Переход растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин на последнем этапе каскада коагуляции стабилизирует тромб [65].

На ассоциативную связь между гиполипидемической терапией статинами и венозной тромбоэмболией было обращено внимание ещё в начале 2000-х в исследовании HERS [66], однако доказательная база первых работ была признана слабой. Внимание к этому вопросу возросло после того, как эта ассоциация была установлена в исследовании JUPITER, в котором изучалась роль повышения С-реактивного белка при прогнозе сердечно-сосудистых заболеваний в популяции. На протяжении 1,9 года наблюдалось 17,8 тысяч практически здоровых человек с исходно повышенным уровнем С-реактивного белка, получавших в основной группе 20 мг розувастатина или плацебо

в контроле [67]. Исследователи обнаружили, что в основной группе получавших статины ВТЭ в последующем была диагностирована у 34 человек, а в группе плацебо – у 60 ($p=0,007$). Частота ВТЭ составила 0,18/100 человеко-лет наблюдения в группе лиц, получавших лечение розувастатином, против 0,32/100 человеко-лет наблюдения в группе плацебо. Эта находка в результатах крупного исследования способствовала дальнейшему поиску ее подтверждения и выяснению возможных механизмов развития. В исследовании START (the STAtins Reduce Thrombophilia) наблюдали группу из 126 больных с ТГВ вен голени или тромбоэмболией ветвей легочной артерии (ТЭЛА), получавших в течение месяца 20 мг розувастатина в сутки, и 119 больных, получавших также базовое лечение, но без статинов [68]. Оценивали значения теста генерации тромбина с помощью прибора Calibrated Automated Thrombogram (Франция). Генерация тромбина согласно показателю «Эндогенный тромботический потенциал ЕТР» повышалась на 97 единиц в контрольной группе и снижалась на 25 единиц в группе активного лечения (-10% по отношению к контролю). Авторы отметили, что не все показатели теста генерации тромбина имели однонаправленный сдвиг на фоне статина. Целевые значения уровня липидов при проведении лечения розувастатином в статье не приведены, что не позволяет говорить о достаточности дозы розувастатина у всех больных. На основании данных теста генерации тромбина в работе отмечается положительное действие терапии статинами в отношении риска рецидива тромбоэмболии. Положительное действие розувастатина в профилактике венозных тромбозов подтверждает сопряженность эффектов гиполипидемических и антитромботических препаратов. Эту позицию авторы освещают и в своем недавнем обзоре [69]. Риски венозной тромбоэмболии и атеросклероз имеют общие корни, которые заключаются в провоспалительных изменениях в эндотелии, гиперкоагуляции и венозном стазе [70]. Однако противоречивость сведений о связи венозного тромбоза с характеристиками липидного обмена требует дальнейших уточнений. В исследовании MEGA (случай-контроль) среди больных 18–70 лет с эпизодом впервые возникшей венозной тромбоэмболии отмечена связь пониженного уровня аполипопротеинов В и А-1 с риском венозного тромбоза; но при этом не обнаружено ассоциации между ВТЭ и уровнем общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов [71].

Влияние гиполипидемического лечения статинами нашло подтверждение в нескольких последовавших исследованиях, имевших преимущественно ретроспективный характер, проведенных на больших группах наблюдения [71–74]. Обследование когорты, отобранной в популяции граждан Дании по материалам регистрационных служб (выписанные препараты, датский национальный регистр больных и национальная



гражданская система регистрации Дании), включало 601 тысячу лиц, начавших терапию статинами, и группу контроля, состоявшую из 1803 тысяч лиц, не принимавших эти гиполипидемические средства [72]. Условием включения в исследование было отсутствие указаний на венозную тромбоэмболию, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт. Случаи возникновения венозной тромбоэмболии оценивались по данным анализа заболеваемости и смертности от тромбоэмболии спустя 11,2 года наблюдения. Лица, принимавшие статины, показали некоторое снижение риска непредвиденной ВТЭ по сравнению с контролем; профилактический эффект приема статинов с целью профилактики ВТЭ был признан слабым: значение относительного риска венозной тромбоэмболии равно 0,94 (95% ДИ: 0,92–0,97). При этом эффект статинов в отношении предотвращения инфаркта и инсульта оказался более выраженным. Относительный риск составлял 1,39 и 1,17 соответственно. В регистровом исследовании COMMAND VTE Registry [73] частота рецидива ВТЭ при трехлетнем наблюдении была значительно ниже среди принимавших терапию статинами: 3,8% против 8,8% у не принимавших статины ($p < 0,001$). В работе San Norberto и соавт. наблюдали группу из 234 больных, обратившихся в клинику в связи с тромбозом глубоких вен, которые были рандомизированы на 2 группы – группа лечения розувастатином ($n=116$) и группа контроля без статинов ($n=118$) [74]. В группе больных, получавших розувастатин, через 3 месяца лечения была отмечена более низкая частота посттромбофлебитического синдрома: 38,3% против 48,5% в контроле, $p=0,019$. В эпидемиологическом исследовании Ashrani [75] были собраны сведения о больных ТГВ, у которых были исключены возможные дополнительные факторы, вызвавшие заболевание (травмы и переломы, иммобилизация, парезы, онкопатология, варикоз, диабет, сердечная недостаточность, применение антикоагулянтов и т.д.). Сравнивали исходы у лиц, получавших (или нет) лечение статинами. Контролем служили лица, подобранные из когорты наблюдавшихся в 1988–2000 годах в рамках Rochester Epidemiology Project. Авторы исходили из того, что в тот период еще не было широкого применения статинов в практике. В основной группе были выявлены 74 (5,5% от общего числа наблюдений) больных ТГВ, получавших статины (разные препараты), которых сравнили со 111 (7,2% от общего числа) лицами контрольной группы, а также с 32 больными ТГВ, получавшими ГЛТ без статинов (никотиновая кислота, гемфиброзил, холестирамин). ГЛТ способствовала снижению риска тромбоэмболии ($OR=0,73$; 95% ДИ: 0,55–0,96, $p=0,03$). Эффект статинов был выражен ярче, однако и в отсутствие статинов ГЛТ вызывала некоторое статистически незначимое снижение риска. При многофакторном анализе было показано, что при проведении ГЛТ сохранялась тенденция к снижению вероятности венозной

тромбоэмболии при пограничной статистической значимости ($p=0,08$).

Результаты этих работ были встречены неоднозначно: от осторожной положительной оценки до категорического отрицания [76–82]. Разочаровывающими в отношении применения статинов при ВТЭ оказались результаты метаанализа Rahimi и соавт. [83], которые противоречили обнадеживающим выводам предыдущего анализа из обзора Ray и Rosendaal [77]. Объем собранных данных о больных в этом метаанализе превышал статистическую базу исследования JUPITER в 14 раз. Однако метаанализ, располагавший столь внушительной статистической мощностью, не смог показать достоверного преимущества статинов при лечении тромбоза глубоких вен и при венозной тромбоэмболии по сравнению с контрольной группой: $OR=0,98$; 95% ДИ: 0,80–1,20; $p=0,87$, хотя и не было исключено некоторое положительное влияние на течение болезни. В настоящее время данные литературы в основном сходятся во мнении, что под влиянием терапии статинами происходит некоторое снижение вероятности развития ВТЭ или ее рецидива, а также посттромбофлебитического синдрома. Основные возражения сводятся к относительной слабости снижения коагуляции, уступающего действию основных антикоагулянтов при опасном остром заболевании. В российских рекомендациях по лечению заболеваний вен (2018) среди методов консервативного лечения и профилактики осложнений заболеваний вен в числе фармакотерапевтических подходов данный вопрос также не затронут. Очевидно, что статины не могут рассматриваться в качестве препаратов первого ряда при лечении острых венозных тромбозов, где первые позиции занимают антикоагулянты разных групп. Однако известно, что осложнения острых венозных тромбозов характеризуются упорным течением, нередко с развитием посттромбофлебитического синдрома. Возможно, статины, прежде всего розувастатин, могут выступить в качестве эффективных препаратов второго ряда, косвенно улучшая показатели коагуляции и уменьшая воспаление, в том числе при комбинировании с антикоагулянтами, а также при вторичной профилактике ВТЭ [74,84]. Отсутствие риска кровотечений при терапии статинами является несомненным их достоинством. Однако при такой терапии необходимо избегать лекарственных взаимодействий симвастатин–варфарин, увеличивающих риск кровотечения [85]. Требуется дальнейший сбор информации для окончательной оценки целесообразности использования гиполипидемических препаратов при лечении и профилактике рецидивов ВТЭ [81,85].

Липопропротеид Лп(а), его влияние на развитие атеросклероза и регуляцию гемостаза

Патологическая роль повышения в плазме уровня Лп(а) при всем спектре сердечно-сосудистых заболеваний твердо установлена и общепризнана [87–89]. Часть этих атерогенных влияний определяется взаимодействиями липидов с системами свертывания крови, клеточного гемостаза и фибринолиза. Согласно существующей гипотезе влияние Лп(а) на состояние свертывающей системы происходит за счет того, что он имеет стереохимическую гомологию (общие сходные черты строения молекулы) с плазминогеном. Это позволяет предположить возможность межмолекулярных взаимодействий с последующим их проявлением на биохимическом либо физиологическом уровне. Гомологичность молекул Лп(а) и плазминогена, возможно, создает условия для ингибирования связывания плазминогена на поверхности моноцитов и эндотелиальных клеток, что является одной из предпосылок формирования атеромы [90]. Тромбогенные свойства Лп(а) могут объясняться ингибированием фибринолиза, индуцированием экспрессии в клетках эндотелия ингибитора-активатора плазминогена I типа (PAI-1), увеличением активности ингибитора тканевого фактора. Лп(а) способен интерферировать с плазминогеном, модулирующим процессы тромбообразования. Активации плазминогена под действием PAI-1 в отсутствие незначительного по площади участка поверхности сосуда, покрытого фибрином, не возникает. Однако на участках с большей площадью дефекта с обнаженным коллагеном интенсивность процесса нарастает. PAI-1 блокирует распад фибрина, предохраняет от генерации препятствующего тромбозу плазмينا из плазминогена. При активации фибринолиза PAI-1 регулирует активность плазминогена, модулирует миграцию клеток, экспрессию факторов роста и цитокинов. В итоге PAI-1 выступает как прокоагулянтный, провоспалительный, профибротический фактор. Повышенный уровень PAI-1 вызывает ингибирование фибринолиза и ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, что позволяет использовать его как маркер оценки прогноза в клинических исследованиях [91]. Таким образом, Лп(а) выступает как антифибринолитический фактор, несущий протромботические и проатеросклеротические влияния [92]. В условиях повышенной концентрации Лп(а) отмечается пониженная проницаемость и сниженная устойчивость фибринового сгустка к лизису. Тромбогенное действие Лп(а), вероятно, сопряжено с его способностью препятствовать действию ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), дестабилизирующего внешний путь каскада коагуляции, связывая fXa и комплекс TF/fVIIa [93]. У больных ИБС в присутствии повышенной концентрации Лп(а) отмечена корреляция с ним

ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [94]. Повышенная концентрация Лп(а) влияет на структуру сгустка крови, изменяя его проницаемость и плотность, что затрудняет процесс фибринолиза. Возможно, действие Лп(а) на свертывание вызывается его влиянием на возрастание прокоагулянтных свойств эндотелия. Высокая концентрация Лп(а) в плазме определяется генетически детерминированным фактором, что затрудняет коррекцию гиперлипидемии(а). Повышенный уровень Лп(а) плохо поддается терапевтической коррекции. В настоящее время коррекция значительно повышенных значений концентрации Лп(а) возможна с помощью Лп(а)-афереза. Обнадешивают первые результаты применения антисенсолигонуклеотидов (мипомерсен) [95] или ингибиторов siDNA.

Второй важной предпосылкой, поддерживающей факт влияния Лп(а) на свертывающую систему являются эпидемиологические данные, свидетельствующие о повышении риска сосудистых осложнений ишемической природы при высоком уровне Лп(а) и относительном увеличении риска кровотечений при его низком уровне. Проведенное в Дании регистровое исследование установило корреляцию высоких значений уровня Лп(а) и вероятности ишемического инсульта и, наоборот, его низкого значения и вероятности геморагии [96].

Ингибиторы протеазы PCSK9 и процессы свертывания крови

Основное действие ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) безусловно заключается в липидснижающем эффекте в отношении ЛПНП. Однако в литературе приводятся данные, полученные преимущественно в эксперименте, о существующих влияниях PCSK9 на процессы первичного гемостаза и коагуляции [97]. На поверхностной мембране гепатоцита PCSK9 блокирует рецепторы ЛПНП и направляет комплекс ЛПНП–аполипопротеин В100 внутрь клетки, где лизосомальные ферменты разрушают ЛПНП и рецептор ЛПНП, таким образом снижая их количество на внешней поверхности мембраны гепатоцита, что в итоге приводит к снижению уровня атерогенной дислипидемии. Протеаза PCSK9 способна блокировать действие рецептора ЛПНП, препятствует его циркуляции между поверхностной мембраной и внутрь клетки, снижая экспрессию рецептора на гепатоците. Установлено, что PCSK9 способствуют активации тромбоцитов (исследование PCSK9-REACT) [26,27]. Учитывая важную роль PCSK9 в метаболизме липидов, становится понятен интерес к новой группе ЛС для ГЛТ – ингибиторам протеазы PCSK9, которые помимо своего основного липидснижающего действия опосредованно, через «плейотропные эффекты» оказывают влияние на первичный гемостаз и коагуляцию. Повышенная концентрация PCSK9 в плазме позитивно коррелирует с количеством тромбоцитов и тромбокритом

у больных стабильной ИБС [98]. Возможно, этот белок включен в механизмы активации тромбоцитов при ОКС [99].

Обнаружена корреляция между концентрацией PCSK9 и уровнем тканевого фактора гликопротеида, запускающего процесс образования тромбина [100]. Концентрация циркулирующей PCSK9 у больных ИБС позитивно коррелирует с уровнем фибриногена, что также подчеркивает связь гиперлипидемии с воспалением и системой свертывания [101].

С учетом важной роли PCSK9 в метаболизме липидов становится понятен интерес к новой группе ЛС для ГЛТ – ингибиторам протеазы PCSK9, которые окончательно подтвердили важность снижения уровня липидов в лечении заболеваний сосудов. Помимо своего основного липидснижающего действия за счет снижения числа работающих рецепторов ЛПНП эти средства опосредованно, через свои «плейотропные эффекты» оказывают влияние на первичный гемостаз и коагуляцию [102].

В настоящее время эта группа, помимо моноклональных антител против PCSK9, включает целый ряд новых гиполипидемических препаратов с другими механизмами действия (инклизиран, мипомерсен, малые интерферирующие РНК, бемпедоевая кислота и др.). Химерический антисенс-ингибитор воланесорсен в исследовании второй фазы, изучавшийся в надежде получить инструмент снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, обеспечил снижение аполипопротеина С-III более чем на 80%, но вызывал тромбоцитопению, что осложнило дальнейшее продвижение препарата.

Антитромботические средства и возможные предпосылки их влияния на атеросклероз сосудистой стенки

В последнее время предпринимаются попытки доказательных исследований возможных механизмов влияния АТТ на течение собственно атеросклеротического процесса, не затрагивающего аспект атеротромбоза. Наиболее пристальное внимание привлекают плейотропные эффекты дезагрегантов – ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов рецепторов P2Y₁₂. Основным противовоспалительным эффектом ацетилсалициловой кислоты (АСК) является влияние на синтез тромбоксана А₂. Блокируя тромбоксановые рецепторы тромбоцитов, АСК снижает формирование тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов, способствующих миграции насыщенных окисленными ЛПНП моноцитов сквозь эндотелий в субэндотелиальное пространство, где они трансформируются в пенные клетки и создают ранние предпосылки образования атеромы [50]. Антиатеросклеротические эффекты обнаружены на протяжении ряда лет в экспериментальных работах у препаратов – ингибиторов пуриновых рецепторов [103–108], хотя отмечались и решительные возражения против

такой точки зрения [109]. Локализация пуриновых рецепторов не ограничивается тромбоцитами: они присутствуют не только в тромбоцитах, но и в дендритных клетках, лейкоцитах, в гладких мышцах сосудистой стенки, в других тканях [110]. В эксперименте на knockout-мышьях показано тормозящее влияние клопидогрела на развитие атеросклероза в стенке сосуда [103]. В то же время West и соавт. [109] не удалось показать действие клопидогрела на измененную сосудистую стенку. Отсутствие эффекта клопидогрела на клетку сосудистой стенки авторы объяснили различиями действия пуриновых рецепторов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и в тромбоците. Наличие антитромбоцитарного эффекта препарата при этом подтверждалось авторами снижением экспрессии Р-селектина. Важным фактором для развития атеросклероза является агрегационная активность тромбоцитов. Под влиянием клопидогрела у больных снижается образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов [105, 111]. Показано, что клопидогрел вызывает снижение количества лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов в крови больных ИБС почти в 4 раза, числа больших ретикулярных тромбоцитов – в 2,5 раза, что ведет к уменьшению среднего объема тромбоцита, нормализации показателей спонтанной агрегации [111]. Противовоспалительный эффект ингибиторов P2Y₁₂ поддерживается реакцией иммунных клеток, что показано на примере клопидогрела [112–114]. Тикагрелор ослабляет проявления сосудистой дисфункции, способствуя замедлению атерогенеза [115]. Тикагрелор и клопидогрел (первый более выражено) уменьшают инфильтрацию интимы стенки сосуда моноцитами, снижают уровень провоспалительных хемокинов CCL4 и CXCL10, фактора некроза опухоли альфа, повышая при этом уровень параоксоназы-1 (PON-1) [116, 117], способствуя стабилизации атеромы. При атерогенезе активация пуриновых рецепторов P2Y₁₂ приводит к усилению миграции гладкомышечных клеток. Ингибиторы пуриновых рецепторов способны снижать содержание гладкомышечных клеток в бляшке, препятствуя атерогенезу. Этот антиатеросклеротический эффект проявляется при длительном ингибировании рецепторов путем активации F-актина и предотвращения изменений цитоскелета [118]. Таким образом, экспериментальные исследования создали внушительную базу предпосылок, доказывающих позитивное влияние антиагрегантов на стабилизацию и замедление атеросклероза в стенке сосуда. Положительное влияние на состояние сосудистой стенки при атеросклерозе отмечено и у новых оральных антикоагулянтов в экспериментальных работах [119–121]. Антиатеросклеротическое действие прямых ингибиторов тромбина (ривароксабан, дабигатран, аписабан) заключается в улучшении показателей сосудистой дисфункции. Эти работы позволили перейти к изучению результатов воздействия у человека [122–124]. Получены первые данные о влиянии новых оральных антикоагулянтов

на динамику коронарного атеросклероза у человека. При сравнении результатов эффекта лечения 66 больных неклапанной фибрилляцией предсердий варфарином в сравнении с апиксабаном в течение 12 месяцев на состояние коронарных сосудов по данным КТ было установлено, что через год в группе, получавшей варфарин, число атером, кальцификация и объем бляшек были достоверно выше, чем у больных в группе, получавшей апиксабан [122]. Современные методы позволяют

оценивать состояние стенки коронарных сосудов и динамику патологического процесса [123–125]. Изучение взаимоотношений между гиполипидемической и антитромботической терапией с применением новейших методов визуализации коронарных сосудов получит новый импульс своего развития в понимании дальнейших путей совершенствования качества фармакотерапии коронарной болезни человека.

Таблица 1. Влияние некоторых факторов дислипидемии на гемостаз

Липидный фактор	Основные факторы влияния на гемостаз
ЛПНП	Поддержка протромботических влияний : – участвуют в транспорте факторов свертывания – способствуют выработке ТФ, активирующего тромбоциты – вырабатывают провоспалительных факторов, участвующих в гемостазе – насыщают моноциты, вызывая их экстравазацию и проникновение в стенку сосуда и затем — в атерому – изменяют работу клеточных мембран – липидные медиаторы тучных клеток модулируют иммунитет – коррелируют с уровнем Лп(а), ингибирующим фибринолиз, интерферирующим с плазминогеном
ЛПВП	Поддержка антитромботических влияний: – обеспечивают работу физиологического транспорта факторов свертывания крови – ослабляют избыточную агрегацию тромбоцитов – модулируют каскад коагуляции – способствуют фибринолизу; и, наоборот, окисленные ЛПВП снижают фибринолиз, стабилизируют тромб – способствуют синтезу NO и PGI ₂ – осуществляют обратную связь с FvW — кофактором гемостаза – предотвращают апоптоз клеток эндотелия сосуда
ТГ	Протромботические влияния: – повышают активность FVII – увеличивают активность PAI-1, нарушая фибринолиз – поддерживают сборку протромбокиназного комплекса совместно с ЛПНП и ЛПОНП, FV, FX, FII
Лп(а)	Антифибринолитическое действие: – способствует уплотнению тромба
PCSK9	Блокирует действие рецепторов ЛПНП, снижая их экспрессию на мембране гепатоцита Способствует активации тромбоцитов Коррелирует с уровнем фибриногена при ИБС Коррелирует с уровнем тканевого фактора
Липиды в составе мембран	Выступают кофакторами в функционировании трансмембранного транспорта различных субстратов
Внутриклеточные кристаллы холестерина	Стимулируют инфламмосомы и воспаление

Примечания: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТФ – тканевой фактор; Лп(а) – липопротеид (а); ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

**Таблица 2.** Влияние гиполипидемических препаратов на функцию гемостаза

Лекарственное средство	Мишень/механизм
Статины	Умеренное антитромботическое действие: – ингибируют активность ТФ по нескольким путям: снижая уровень ЛПНП; через Rho/Rho-киназный путь; повышая фибринолиз; действуя через Kruppel-подобный фактор 2 – ингибируют PAI-1
Фибраты	Влияние на гемостаз не установлено
Никотиновая кислота	Возможное влияние на фибринолиз (?)
Эзетимиб	Нет ранее предполагаемого влияния через PAI-1 Не влияет на ТФ
Ингибиторы PCSK9	Снижают уровень FVIII, косвенное «противовоспалительное» действие
Новейшие: мипомерсен воланосерсен	Возможность развития тромбоцитопении

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТФ – тканевой фактор.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 1996;37:693-707.
- Hahn P. Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin. *Science.* 1943;98:19-20.
- Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):188-98. DOI:10.1002/rthb.2.12080
- Kalz J, Ten Cate H, Spronk H. Thrombin generation and atherosclerosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37:45-55. DOI:10.1007/s11239-013-1026-5.
- Kim H, Conway EM. Platelets and complement cross-talk in early atherogenesis. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:131-136. doi.org/10.3389/fcvm.2019.00131.
- Bakogiannis C, Sachse M, Stamatielopoulou K, Stellos K. Platelet - derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine.* 2019;122:154157. Doi.org/10.1016/j.cyto.2017/09.013.
- Drechsler M, Duchene J, Soehnlein O. Chemokines Control Mobilization, Recruitment, and Fate of Monocytes in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;(35):1050-1055. Doi:10.1161/ATVBAHA/114/304649.
- Серебряная НБ, Шанин СН, Фомичева ЕЕ, Якутени ПП. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Ч. 2. Медицинская иммунология. 2019;21(1):9-20. doi:10.15789/1563-0625-2019-1-9-20. Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakutseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(1):9-20. (In Russ.)
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34(10):719-728. Doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411.
- Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation.* 1994;90:5-11.
- Ragino YuI, Striukova EV, Murashev IS, Polonskaya YaV, Volkov AM, Kurguzov AV, Chernjavskii AM, Kashtanova EV. Association of some hemostasis and endothelial dysfunction factors with probability of presence of vulnerable atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *BMC Res Notes.* 2019;12:336-341. doi.org/10.1186/s13104-019-4360-7.
- Ding Z, Rothblat NVK, Goel A, Luscher TF, Mehta JL. Cytokines, and LOX-1, PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory. *Cardiovascular Res.* 2020;116(5):908-915. doi:10.1093/cvr/cvz313.
- Chatterjee M. Platelet lipidome: Dismantling the "Trojan horse" in the bloodstream. *J Thromb Haemost.* 2020;18:543-557. DOI:10.1111/jth.14721.
- Li Y-J, Zhu HZ, Zhang D, Li H-C, Ma P, Huang L-Y. Novel endogenous negative modulators of platelet function as potential anti-thrombotic targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:3146-3158.

15. D'Atri LP, Schattner M. Platelet toll-like receptors in thromboinflammation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017;22:1867-1883. doi: 10.2741/4576.
16. Lauder SN, Allen-Redpath K, Slatter DA, Aldrovandi M, O'Connor A, Farewell D, Percy CL, Molhoek JE, Rannikko S, Tyrrell VJ, Ferla S, Milne GL, Poole AW, Thomas CP, Obaji S, Taylor PR, Jones SA, de Groot PG, Urbanus RT, Horkko S, Uderhardt S, Ackermann J, Jenkins PV, Brancale A, Kronke G, Collins PW, O'Donnel VB. Network of enzymatically oxidized membrane lipids support calcium-dependent coagulation factor binding to main haemostasis. *Sci Signal*. 2017;10(507):eaan2787. doi: 10.1126/scisignal.aan2787.
17. Obermayer G, Afonyushkin T, Binder CJ. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018;16:418-428. Doi.org/10.1111/jth.13925.
18. Stoep M, Korpelaar S, Eck M. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res*. 2014;103(3):362-371. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu137>.
19. Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):543-549. doi: 10.5551/jat.30940.
20. Ferro D, Basili S, Alessandri C, Mantovani B, Cordova C, Violi F. Simvastatin reduces monocyte tissue-factor expression type IIa hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1997;350:1222.
21. Owens AP, III, Passam FH, Antoniak S, Marshall SM, McDaniel AL, Rudel L, Williams JC, Hubbard BK, Dutton J-A, Wang J. Monocyte tissue factor-dependent activation of coagulation in hypercholesterolemic mice and monkeys is inhibited by simvastatin. *J Clin Invest*. 2012;122:558-568.
22. Schoenbeck U, Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:4-43. doi.org/10.1007/PL00000776
23. André P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(8):896-899. doi: 10.1161/01.cir.0000028962.04520.01.
24. Magwenzi S, Woodward S, Wraith K, Aburima A, Raslan Z, Jones H, McNeil C, Wheatcroft S, Yuldasheva N, Febbraio M, Kearney M, Nasseim KM. Oxidized LDL activates blood platelets through CD36/NOX2-mediated inhibition of the cGMP/protein kinase G cascade. *Blood*. 2015;125(7):2693-2703. DOI:10.1182/blood-2014-05-574491.
25. Shimada YJ, Cannon CP. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin 9) inhibitors: past, present, and the future. *Europ Heart J*. 2015;36(36):2415-2424. doi.org/10.1093/eurheartj/ehv174.
26. Pastori D, Nocella C, Farcomeni AA, Bartimoccia S, Santulli M, Vasaturo F, Carnevale R, Menichelli D, Violi F, Pasquale Pignatelli P. ATHERO-AF Study Group Collaborators, Relationship of PCSK9 and urinary thromboxane excretion to cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2017;70:1455-1462.
27. Camera M, Rossetti L, Barbieri S, Zanotti I, Canciani B, Trabattini D, Ruscica M, Tremoli E, Ferri N. PCSK9 as a Positive Modulator of Platelet Activation. *JACC*. 2018;71(8):952-954. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.069>.
28. Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter M, Alimohammadi A, Lang IM, Lip ABG Lip Yb, Siller-Matula J. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017;227:644-644. doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.084.
29. Barale C, Bonomo K, Frascaroli C, Morotti A, Guerrasio A, Cavalot F, Russo I. Platelet function and activation markers in primary hypercholesterolemia treated with anti-PCSK9 monoclonal antibody: A 12-month follow-up. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(2):282-291. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.012.
30. Peng B, Geue S, Coman C, Munzer P, Kopczynsky D, Has C, Hoffmann N, Manke M-C, Lang F, Sickmann A, Gawaz M, Borst O, Abrends R. Identification of key lipids critical for platelet activation by comprehensive analysis of the platelet lipidome. *Blood*. 2018;132(5):e1-e12. Doi:10.1182/blood-2017-12-822890:2017-12-822890
31. Muller MP, Jiang T, Sun C, Liban M, Pant S, Mabinbichaichan P, Trifan A, Tajkhorshid E. Characterization of Lipid - Protein Interactions and Lipid - Mediated Modulations of Membrane Protein Function through Molecular Simulation. *Chem Rev*. 2019;119(9):6086-6161. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00608.
32. Rabani V, Montange D, Meneveau N, Davani S. Impact of ticagrelor on P2Y1 and P2Y12 Localization and on cholesterol levels in platelet plasma membrane. 2018;29:709-715. *Platelets*. 2018; 29(7):709-715. doi: 10.1080/09537104.2017.1356453.
33. Rosińska J, Lukasik M, Kozubski W. The impact of vascular disease treatment on platelet-derived microvesicles. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31:627-644. doi.org/10.1007/s10557-017-6757-7.
34. Gurbel PA, Navarese EP, Tantry US. Exploration of PCSK9 as a Cardiovascular Risk Factor. Is there a link to the Platelet? *JACC*. 2017;70(12):1463-1466. [Dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.779](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.779)
35. Kulinski JM, Mucoz-Cano R, Olivera A. Sphingosine-1-phosphate and other lipid mediators generated by mast cells as critical players in allergy and mast cell function. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:56-67. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.058.
36. Hagemann PM, Nsiab-Dosu S, Hundt JE, Hartmann K, Orinska Z. Modulation of Mast Cell Reactivity by Lipids: The Neglected Side of Allergic Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1174. doi 10.3389/fimmu.2019.01174.
37. Rayes J, Bourne JH, Brill A, Watson SP. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thromboinflammation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:23-35. <https://doi.org/10.1002/rth2.12266>.
38. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, Abela GS, Franchi L, Nucez G, Schnurr M, Espevik T, Lien E, Fitzgerald KA, Rock KL, Moore KJ, Wright SD, Hornung V, Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*. 2010;464(7293):1357-1361.



39. Badimon L, Vilabur G. HDL particles--more complex than we thought. *Thromb Haemost.* 2014;112(5):857. doi: 10.1160/TH14-10-0831.
40. Ben-Aicha S, Badimon L, Vilabur G. Advances in HDL: Much More than Lipid Transporters. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):732-750.
41. Deguchi H, Pechenjuk NM, Ellias D, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation.* 2007;115:1609-1614. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521344
42. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008;117(1):93-102. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204.
43. Martinelly N, Baroni M, Castagna A, Lungbi B, Stefanoni F, Tosi F, Croce J, Udali S, Woodbous B, Girelli D, Bernardi F, Olivieri O. Apolipoprotein C-III Strongly Correlates with Activated Factor VII-Antithrombin Complex: An Additional Link between Plasma Lipids and Coagulation. *Haemost.* 2019;119(2):192-202. Doi:10.1055/s-0038-1676817.
44. Gordon SM, Remaley AT. High density lipoproteins are modulators of protease activity: Implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis.* 2017;259(4):104-113. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016. 11.015.
45. Barale C, Frascaroli C, Senkeev R, Cavalot F, Russo I. Simvastatin Effects on Inflammation and Platelet Activation Markers in Hypercholesterolemia. *Biomed Res Int.* 2018; Article ID 6508709.
46. Barale C, Russo I, Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):623. doi: 10.3390/ijms21020623. Doi:10.3390/ijms.
47. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen M-T, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglul, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.
48. Kraebling JR, Chidlow JH, Rajagopal C, Sugiyama MG, Fowler JW, Lee MY, Zhang X, Ramirez CM, Park EJ, Tao B, Chen K, Kuruvilla L, Larrivee B, Foltz-Stogniew E, Ola R, Rotllan N, Zhou W, Nagle MW, Herz J, Williams KJ, Eichmann A, Lee WL, Fernandez-Hernando C, Sessa WC. Genome-wide RNAi screen reveals ALK1 mediates LDL uptake and transcytosis in endothelial cells. *Nat Commun.* 2016;7:13516. doi: 10.1038/ncomms13516.
49. Zhang X, Sessa WC, Fernandez-Hernando C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:130. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00130>
50. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw K-C, Volf I, Schabbauer G, Söderberg-Nauclér C, Assinger A. Platelets Mediate Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Monocyte Extravasation and Foam Cell Formation *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):571-580. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302919>.
51. Schaap FG, Nierman MC, Berbere JFP, Hattori H, Talmud PJ, Laessen SFC, Rensen PCN, Chamuleau RAFM, Kuivenhoven JA, Groen AK. Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Lipid Res.* 2006;47(10):2333-2339. doi: 10.1194/jlr.M500533-JLR200.
52. de Faria CA, Zanette DL, Silva WA jr, Ribeiro-Paes JT. PAI-1 inhibition by simvastatin as a positive adjuvant in cell therapy. *Mol Biol Rep.* 2019;46:1511-1517. doi.org/10.1007/s11033-018-4562-4.
53. Mublestein JB. Effect of Antiplatelet Therapy on Inflammatory Markers in Atherothrombotic Patients. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):71-82. Doi:10.1160/TH09-03-0177.
54. Eisinger F, Patzelt J, Langer HF. The Platelet Response to Tissue Injury. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:317. Doi:10.3389/fmed.2018.00317.
55. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
56. Насонов ВЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: действие противовоспалительной терапии. *Тер архив.* 2018;5:4-10. Doi.org/10.26442/terarkh2018.9054-12.
57. Borisssoff JI, Heeneman S, Kilinz E, Kassák P, Van Oerle R, Winckers K, Govers-Riemslog JWP, Hamulyák K, Hackeng TM, Daemen MJAP, ten Cate H, Spronk HMH Early atherosclerosis exhibits an enhanced procoagulant state. *Circulation.* 2010;122(8):821-830. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.907121.
58. Broijerssen A, Eriksson M, Leijd B, Angelin B, Hjemdahl P. No influence of simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:273-278. Doi.org/10.1161/01/ATV.17.2.273.
59. Smith SM, Judge HM, Peters G, Storey RF. Multiple antiplatelet effects of clopidogrel are not modulated by statin type in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Platelets.* 2004;15(8):465-474. doi: 10.1080/0953710412331272532.
60. Violi F, Calvieri C, Ferro D, P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013;127(2):251-257. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.145334>.

61. An K, An K, Huang R, Tian S, Guo D, Wang J, Lin H, Wang S. Statins significantly reduce mortality in patients receiving clopidogrel without affecting platelet activation and aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2019;18:121. doi:10.1186/s12944-019-1053-0.
62. Sabekkar A, Simental-Mendia LE, Watts G, Colledge J. Impact of fibrates therapy on plasminogen activator-inhibitor-1: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2015;240:284-296. dxdoi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.016.
63. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):87-294. doi.org/10.1161/01.ATV.000015.14923/ec.
64. Kawasaki T, Kambayashi J-I, Ariyoshi H, Sakon M, Suenbisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res.* 1997;88(1):67-73. Doi: 10.1016/s0049-3848(97)00192-8.
65. Ouwenet AB, van Eick M. Lipoproteins as modulators of arteriothrombosis: From endothelial function to primary and secondary coagulation. *Vasc Pharmacol.* 2016;82:1-10. Dx doi.org/10.1016/j.vpb.2015.10.009.
66. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunningbake D, Vittinghoff E, Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(9):689-696. Doi:10.7326/0003-4819-132-9-200005020-00002.
67. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto A, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Sheppard J, Willerson JT, Ridker PM. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism: the Jupiter Trial. *NEJM.* 2009;369(18):1851-1861. Doi:10.1056/NEJMMoa0900241.
68. Orsi F, Biederman JS, Kruip MJHA, van der Meer FJ, Rosendaal FR, van Hysckama Vlieg A, Bos MHA, Leebeck FWG, Cannegieter SC, Lijfering WM. Rosuvastatin use reduces thrombin potential patients. *JTH.* 2018;17:319-328. DOI:10.1111/jth.14364.
69. Orsi FA, Cannegieter SC, Lijfering WM. Statin Therapy to Revert Hypercoagulability and Prevent Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(08):825-833. DOI:10.1055/s-0039.
70. Mi Y, Yan S, Lu Y, Liang Y, Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Med.* 2016;95(32):e4495. Dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004495.
71. Morelli VM, Lijfering WM, Bos MHA, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Lipid levels and risk of recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *Eur J Epidemiol.* 2017;32:669-681. DOI:10.1007/s10654-017-0251-1.
72. Skajaa N, Szepligeti S, Horvath-Pubo E, Ghanima W, Hansen J-B, Sorensen HT. Initiation of statins and risk of venous thromboembolism: Population-based matched cohort study. *Thrombosis Res.* 2019;184:99-104. Doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.003.
73. Yoshikawa Y, Yamashita Y, Morimoto T, Mabuchi H, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, Oi M, Akao M, Kobayashi Y, Toyofuku M, Izumi T, Tada T, Chen PM, Murata K, Tsuyuki Y, Saga S, Nishimoto Y, Sasa T. Effect of Statins on Recurrent Venous Thromboembolism (from the COMMAND VTE Registry). *Am J Cardiol.* 2019;125(2):189-197. DOI 10.1016/j.amjcard.2019.10.011 PMID: 31744599.
74. San Norberto EM, Gastambide MV, Taylor JH, Garcia-Saiz, Vaquero C. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis. *Vasa.* 2016;45(2):133-140. Doi:10.1024/0301-1526/a000507.
75. Asbrani AA, Barsoum MK, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA, Is lipid lowering therapy an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thrombosis Res.* 2015;135(6):1110-1116. Doi.org/10.1016/j.thromres.2015.04.005.
76. Gaertner S, Cordeanu E-M, Nouri S, Mirea C, Stephan D, Statins and prevention of venous thromboembolism: Myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109:216-222. dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.11.007.
77. Ray JG, Rosendaal FR. The role of dyslipidemia and statins in venous thromboembolism. *Curr Control Trials Med.* 2002;2(4):165-170. Doi:10.1086/cym-2-4-165.
78. Stevenson A, Gandara E. Statins for the prevention of post-thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis. *Vasa.* 2016;45:83-84. https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000501.
79. Wallace A, Albadawi H, Hoang P, Fleck A, Naidu S, Knutinen G, Oklu R. Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(suppl 3):207-S218. Doi:10.21037/cdt.2017.09.12.
80. Brekke S, Caram-Deelder C, Siegerink B, van Vlieg A, Cessie S, Rosendaal FR, Cannegieter SC. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1:112-119. Doi:10.002/rthb.2.12003.
81. de Maffey FHA. Future prospects for prophylactic and therapeutic management of venous thrombosis : antithrombotic substances with lower risk of hemorrhage? *Vasc Bras.* 2019;18:e20190036. doi.org/10.1590/1677-5449.190036.
82. Lippi G, Favaloro EJ. Statins for Preventing Venous Thrombosis: For or Against? *Semin Hemost.* 2019;45:834-836. Doi. Org/10.1055/s-0039-1687912.
83. Rahimi K, Bhala N, Kampbuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, Robertson M, Wickstrand J, Mc Murrey M. Effect of Statins on Venous Thromboembolic Events. A Meta-Analysis of Published and Unpublished Evidence from Randomized Controlled Trials. *PLoS Med.* 2012;9(9):e1001310. Doi:10.1371/journal.pmed.1001310.
84. Biedermann JS, Kruip MJHA, van der Meer FJ, Rosendaal FR, Leebeck FWG, Cannegieter SC, Lijfering WM. Rosuvastatin use improves measures of coagulation in patients with venous thrombosis. *Eur Heart J.* 2018;39:1740-1747. Doi:10.1093/eurheartj/ehy014.

85. Wiggins BS, Saseen JJ, Page II RJ, Reed BN, Rijstis JB, Lanfear D, Virani S, Morris PB. Recommendations for management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used In Patients With Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e468-e495. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.
86. Lijfering WM, Biedermann JS, Kruip MJ, Leebeek FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Can we prevent venous thrombosis with statins: an epidemiologic review into mechanism and clinical utility. *Expert Rev Hematol*. 2016;9:1023-1030. doi.org/10.1080/17474086.2016.1245137.
87. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insight from epidemiology, genetics, and biology. *JLR*. 2016;57:1953-1967. DOI:10.1194/jlr.R071233.
88. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiesbl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation*. 1999;100(11):1154-1160.
89. Jawi MM, Frohlich J, Chan SY. Lipoprotein(a) the Insurgent: A New Insight into the Structure, Function, Metabolism, Pathogenicity, and Medications Affecting Lipoprotein(a) Molecule. *J Lipids*. 2020; Article ID 3491764. doi.org/10.1155/2020/3491764.
90. Forsgren M, Raden B, Israelsson M, Larsson K, Heden L-O. Molecular cloning and characterization of a full-length cDNA clone for human plasminogen. *FEBS LETTERS*. 1987;213(2):254-260.
91. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, Simard T, Di Santo PD, Visintini S, Faraz MA, Labinaz A, Jung Y, Hibbert B. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018;16:12. doi.org/10.1186/s12959-018-0166-4.
92. Boffa MB, Koschinsky ML. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2016;57:745-757. DOI 10.1194/jlr.R060582.
93. Di Nicio MD, ten Volde M, Meijers JCM, Buller HR. Effect of high plasma lipoprotein (a) levels on tissue factor pathway inhibitor and protein C pathway. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2123-2125. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01517.x.
94. Bilgen D, Somnez H, Ekmekci H, Ulutin T, Ozvurk Z, Kologlu E, Bayram C, Soner A, Domanic N. The Relationship of TFPI, Lp(a) and oxidized LDL, antibody levels in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2005;38:92-96. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.09.011.
95. Vogt A. Lipoprotein (a) - antisense therapy. *Clin Res Cardiol*. 2019;14:51-56. Doi.org/10.1007/s11789-019-00096-2.
96. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High Lipoprotein (a) and Low Risk of Major Bleeding in Brain and Airways in the General Population: a Mendelian Randomized Study. *Clinical Chemistry*. 2017;63(11):1714-1723. Doi: 10.1373/clinchem.2017.276931.
97. Paciullo F, Momi S, Greseli P. PCSK9 in Haemostasis and Thrombosis: Possible Pleiotropic Effects of PCSK9 Inhibitors in Cardiovascular Prevention. *Thromb Haemost*. 2019;119:359-367. Doi.org/10.1055/s-0038-167863.
98. Li S, Zhu C-G, Guo Y-L, Xu R-X, Zhang Y, Sun J, Li J-J. The Relationship between the Plasma PCSK9 Levels and Platelet Indices in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(1):6-84. Doi:10.5551/j.at.25841.
99. Cariou B, Guerin P, Le May C, Letocart V, Arnaud L, Guyomarch B, Pichelin M, Probst V. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. *Diabetes Metab*. 2017;43(6):529-535. Doi:10.1016/j.diabet.2017.07.009.
100. Wang M, Li Y-F, Guo Y-G, Chen M-M, Li Z, Jiang Z-L, Song J-Y. Positive correlation between plasma PCSK9 and tissue factors levels in patients with angiographically diagnosed coronary artery disease and diabetes mellitus. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(4):312-315.
101. Zhang Y, Zhu C-G, Xu R-X, Li S, Guo Y-L, Sun J, Li J-J. Relation of circulating PCSK9 concentration to fibrinogen in patients with stable coronary artery disease. *J Clinical Lipidology*. 2014;8:495-500. dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.07.001.
102. Karagiannis AD, Liu M, Totb P, Zhao S, Agrawal DK, Libbi P, Chatzizisis YS. Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors. From Molecular Biology to Clinical Translation. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20:20. doi.org/10.1007/s11883-018-0718-x
103. Waksman R, Pakala R, Roy P, Baffour R, Hellinga D, Seabron R, Chan R, Scheinowitz R, Kologdie F, Virmani R. Effect of clopidogrel on neointimal formation and inflammation in balloon-denuded and radiated hypercholesterolemic rabbit iliac arteries. *J Interv Cardiol*. 2008;21(2):122-128. Doi org/10.1111/j.1540-8183.2008.00347.x.
104. Li M, Zhang Y, Ren H, Zhang Y, Zhu Z. Effect of clopidogrel on the inflammatory progression of early atherosclerosis in rabbit model. *AAtherosclerosis*. 2007;194(2):348-356. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.006.
105. Afek A, Kogan E, Maysel-Auslender S, Mor A, Regev E, Rubinstein A, Keren G, George J. Clopidogrel Attenuates Atheroma Formation and Induces a Stable Plaque Phenotype in Apolipoprotein E Knockout Mice. *Microvasc Res*. 2009;77(3):364-369. doi: 10.1016/j.mvr.2009.01.009.
106. Hadi NR, Mohammad BI, Ajeena IM, Sabib HH. Antiatherosclerotic Potential of Clopidogrel: Antioxidant and Anti-Inflammatory Approaches. *Biomed Res Int*. 2013;2013:790263. doi: 10.1155/2013/790263.

107. Klinkhardt U, Bauersachs R, Adams J, Graff J, Lindhoff-Last E, Harder S. Clopidogrel but Not Aspirin Reduces P-selectin Expression and Formation of Platelet-Leukocyte Aggregates in Patients With Atherosclerotic Vascular Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(3):232-241. doi:10.1067/mcp.2003.13.
108. Heim C, Gebhardt J, Ramsberger-Gleixner M, Jacobi J. Clopidogrel significantly lowers the development of atherosclerosis in ApoE – deficient mice vivo. *Heart Vessels.* 2016;31(5):783-794. doi:10.1007/s00380-015-0696-7.
109. West LE, Steiner T, Judge HM, Francis SE, Storey RF. Vessel wall, not platelet, P2Y12 potentiates early atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2014;102:429–435. doi:10.1093/cvr/cvu028.
110. Mansour A, Bachelot-Loza C, Nessler N, Gaussem P, Gouin-Thibault I. P2Y12 Inhibition beyond Thrombosis: Effects on Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1391. doi:10.3390/ijms21041391.
111. Buriachkovskaja LI, Sumarokov AB, Uchitel IA, Gupalo EM. Anti-inflammatory effect of clopidogrel in atherosclerosis. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2011;7(6):677-684. doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-6-677-684. (in Russ) Бурячкова Л.И., Сумароков А.Б., Учитель И.А., Гупало Е.М. Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2011;7(6):677-684.
112. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Ouevedo P, Hernandez R, Moreno P, Escanedo J, Alfonso F, Banuelos C, Costa MA, Bass TA, Macaja C. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and protrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes.* 2006;55(3):780-784. doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1394.
113. Fuentes EQ, Fuentes FQ, Andrés V, Pello OM, de Mora JF, Palomo IG. Role of platelets as mediators that link inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Platelets.* 2013;24(4):255-262. https://doi.org/10.3109/09537104.2012.690113.
114. Rayes O, Bourne JH, Brill A, Watson SP. The dual role of platelet-innate immune cell interactions in thrombo-inflammation. *RPTH.* 2020;4(1):23-35. https://doi.org/10.1002/rthb.12266.
115. Ganbaatar B, Fukuda D, Salim H, Nishimoto S, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Yagi S, Soeki T, Sata M. Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2018;275:124–132. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.053.
116. Halim H, Pinkaew D, Chunchacha P, Sintubajoen P, Thiagarajan P, Fujise K. Ticagrelor induces paraoxonase-1 (PON1) and better protects hypercholesterolemic mice against atherosclerosis compared to clopidogrel. *PLoS ONE.* 2019;14(6):e0218934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218934.
117. Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, Mogler C, Uhlmann L, Sievers P, F Bea, HA Katus, E Blessing, I Staudacher. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Dev Ther.* 2016;10:2691–2699. doi: 10.2147/DDDT.S105718.
118. Niu X, Pi S-L, Baral S, Xia Y-p, He O-w, Li Y-n, Jin H-j, Man Li M, Wang M-d, Mao L, Hu B. P2Y12 Promotes Migration of Vascular Smooth Muscle Cells Through Cofilin Dephosphorylation During Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:515-524. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308725.
119. Rabadian A, Fukuda D, Salim HM, Yagi S, Kusunose K, Yamada H, Soeki T, Shimabukuro M, Sata M. Thrombin inhibition by dabigatran attenuates endothelial dysfunction in diabetic mice. *J Vasc Pharmacol.* 2020;124(1):106632.
120. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, Higashikuni Y, Hirata Y, Nishimoto S, Yagi S, Yamada H, Soeki T, Wakatsuki T, Shimabukuro M, Sata M. Rivaroxaban, a Novel Oral Anticoagulant, Attenuates Atherosclerotic Plaque Progression and Destabilization in ApoE-deficient Mice. *Atherosclerosis.* 2015;242(2):639-646. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.023.
121. Pingel S, Tiyyerili V, Mueller J, Werner N, Nickenig G, Cornelius M. Thrombin inhibition by dabigatran attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Arch Med Sci.* 2014;10(1):154–160. DOI:10.5114/aoms.2014.40742.
122. Win TT, Nakanishi R, Osawa K, Li D, Susaria S, Jajawardena E, Hamal S, Kim M, Broersen A, Kitslaar PH, Dailing C, Budoff MJ. Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial). *Am Heart J.* 2019;212:129-133. Doi:10.1016/j.ahj.2019.02.014.
123. Lee J, Nakanishi R, Li D, Shaikh K, Shekar C, Osawa K, Nezarat N, Jayawardena E, Blanco M, Chen M, Sieckert M, Eric Nelson E, Billingsley D, Hamal S, Budoff MJ. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2018;206:127-130. Doi:10.1016/j.ahj.2018.08.007.
124. Taron J, Lee S, Aluru J, Hoffmann U, Lu MT. A review of serial coronary computed tomography angiography (CTA) to plaque progression and therapeutic effect of anti-atherosclerotic drugs. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36(12):2305-2317. doi: 10.1007/s10554-020-01793-w. Doi:10.1007/s10554-020-01793-w.
125. Oikonomou E, Leopoulou M, Tzefollis P, Antonopoulos AS, Siasos G, Latsios G, Mustakidi VC, Antoniadou C, Tousoulis D. A link between inflammation and thrombosis in atherosclerotic cardiovascular diseases: Clinical and therapeutic implications *Atherosclerosis.* 2020;309:16-26. Doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.027.