

¹ Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

² Клинико-диагностический
центр № 4
Департамента
здравоохранения
города Москвы

Эволюция представлений о механизмах агрегации тромбоцитов у пациентов с гипертрофией левого желудочка и влиянии на них антиагрегантной терапии

А.С. Рязанов, д.м.н., проф.¹, Д.А. Ампарцумянц^{1,2}, М.В. Макаровская, к.м.н.^{1,2}

Адрес для переписки: Мария Владимировна Макаровская, marja.makarovska@mail.ru

Для цитирования: Рязанов А.С., Ампарцумянц Д.А., Макаровская М.В. Эволюция представлений о механизмах агрегации тромбоцитов у пациентов с гипертрофией левого желудочка и влиянии на них антиагрегантной терапии. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (41): 48–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-41-48-54

Цель. Осветить в историческом аспекте представления о механизмах агрегации тромбоцитов у пациентов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и представить подходы к персонализированной антиагрегантной терапии.

Основные положения. Рассмотрены молекулярные и клеточные механизмы тромбоцитарной гиперактивности, включая нарушения кальциевого гомеостаза, активность рецепторов факторов роста и влияние микроРНК. Особое внимание уделено проблеме остаточной реактивности тромбоцитов и индивидуальной резистентности к стандартным антиагрегантам (аспирин, клопидогрел). Обобщены данные о применении современных препаратов (тикагрелор, прасутрел) и значении персонализированного подхода к терапии.

Заключение. В обзоре подчеркнута необходимость комплексной оценки тромбоцитарной функции и молекулярных маркеров для повышения эффективности профилактики тромботических осложнений у пациентов с ГЛЖ.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, агрегация тромбоцитов, антиагрегантная терапия, микроРНК, индивидуальный подход

Введение

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) представляет собой одно из наиболее значимых изменений миокарда, возникающих в ответ на длительное повышение артериального давления и другие кардиоваскулярные факторы риска, такие как ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Развитие ГЛЖ сопровождается структурными и функциональными изменениями миокарда, включая гипертрофию кардиомиоцитов, увеличение межклеточного матрикса и фиброз. Эти процессы приводят к нарушению гемодинамики, ремоделированию сердечной мышцы и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть. Одним из патогенетических механизмов при ГЛЖ служит дисфункция тромбоцитов, выражающаяся в их повышенной агрегационной способности. Гиперактивность тромбоцитов способствует образованию тромбов в коронарных сосудах, что усугубляет ишемические повреждения и ускоряет развитие сердечно-сосудистых осложнений [1–3].

По данным исследований показано, что у пациентов с ГЛЖ наблюдается повышенная спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, что связано с изменениями в рецепторном аппарате тромбоцитов, активацией внутриклеточных сигнальных путей и нарушением баланса вазоактивных веществ, таких как простациклин и тромбоксан. С учетом важности тромбоцитарной гиперактивности в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особую роль приобретает антиагрегантная терапия [4]. В частности, в 2001 г. было продемонстрировано влияние антиагрегантной терапии на снижение риска тромбообразования у данной категории пациентов, что стало важным этапом в развитии персонализированной терапии. Однако, несмотря на накопленные данные, механизмы агрегации тромбоцитов в условиях ГЛЖ и безболевой ишемии миокарда до сих пор требуют уточнения, особенно в свете современных молекулярных исследований и новых терапевтических стратегий. Введение в клиническую практику антиагрегантов, таких как аспирин, клопидогрел, тикагрелор и прасутрел, позволило значительно снизить риск тромбообразования и связанных с ним осложнений [5]. Однако эффективность

антиагрегантной терапии у пациентов с ГЛЖ остается недостаточно изученной, так как в данной популяции пациентов отмечается высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ), что снижает эффективность стандартных схем лечения [6]. Таким образом, изучение механизмов агрегации тромбоцитов при ГЛЖ и оценка эффективности различных схем антиагрегантной терапии является актуальной задачей современной кардиологии. Цель настоящего литературного обзора – анализ эволюции представлений о механизмах тромбоцитарной агрегации у пациентов с ГЛЖ, начиная с ранних исследований и заканчивая новейшими достижениями молекулярной биологии. Внимание акцентировано на молекулярных механизмах тромбоцитарной гиперактивности, генетических предикторах и современных подходах к персонализированной антиагрегантной терапии.

Анализ литературы проведен на основе публикаций, посвященных механизмам агрегации тромбоцитов, роли молекулярных маркеров, генетических предикторов и эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с ГЛЖ. В качестве источников рассмотрены научные статьи по результатам российских и международных исследований за период 2001–2025 гг., опубликованные в рецензируемых медицинских журналах. При работе с источниками применены поисковые запросы по ключевым словам в базах данных РИНЦ, eLibrary, PubMed.

Исследования 2000–2009 гг.

В этот период были проведены важные исследования, которые установили связь между тромбоцитарной активностью, гипертрофией миокарда и сердечно-сосудистыми осложнениями. В работах российских и зарубежных ученых показано, что у пациентов с ГЛЖ наблюдается высокая агрегация тромбоцитов, связанная с изменением внутриклеточных механизмов и повышенной чувствительностью к проагрегантным факторам. В частности, М. Шафер и соавт., изучавшие долгосрочные эффекты терапии каптоприлом у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ИБС в течение 12 месяцев, отметили его влияние на снижение активности Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы тромбоцитов и уменьшение частоты стенокардических приступов. Данное исследование стало одним из первых, подтвердивших, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут снижать активацию тромбоцитов через воздействие на сосудистый эндотелий и внутриклеточные сигнальные пути [7].

В исследовании, посвященном агрегации тромбоцитов при ИМ, было выявлено, что уровень тромбоцитов напрямую коррелирует с вероятностью образования тромбов в левом желудочке, что подтверждает роль тромбоцитов в постинфарктном ремоделировании [8].

В дальнейших работах показано, что концентрация внутриклеточного кальция в тромбоцитах и степень их агрегации были связаны с индексом ГЛЖ, что указывает на наличие общего патофизиологического механизма тромбоцитарной гиперактивности и миокардиальной гипертрофии. В этой связи можно выделить два исследования. В одном из них были изучены механизмы, регулирующие поток цитозольного кальция во время образования адгезионных контактов между тромбоцитами *in vitro*.

Продemonстрирована ключевая роль межклеточной кальциевой коммуникации в регулировании привлечения перемещающихся тромбоцитов в формирующиеся агрегаты [9]. Во втором исследовании сделан вывод, что внутриклеточный кальций (Ca^{2+}) может быть важным фактором, влияющим на спонтанно индуцированную АГ у крыс. Гиперактивность тромбоцитов, вызванная повышением Ca^{2+} , может способствовать развитию атеротромботических сердечно-сосудистых заболеваний. Картирование генетически идентичных замен показало, что хромосомный сегмент, включающий локус гена *SERCA II*, отвечает за ослабление реакции кальция и агрегации тромбоцитов у гетерозиготных генетически идентичных крыс. Таким образом, этот хромосомный регион может способствовать развитию гипертензии и гипертрофии сердца, усиливая передачу потоков кальция у таких крыс [10].

Другим важным открытием стало выявление роли рецепторов фактора роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor, PDGF) в развитии ГЛЖ. Экспрессия белка рецептора PDGF-бета и внеклеточной сигнал-регулируемой киназы 1/2 (ERK 1/2) и уровень фосфорилированной ERK 1/2 (pERK 1/2) в сердечных тканях 4- и 12-недельных крыс со спонтанно индуцированной гипертензией и соответствующих им по возрасту нормотензивных крыс Wistar-Kyoto группы контроля были исследованы с помощью вестерн-блоттинга. Было доказано, что стимуляция рецепторов фактора роста тромбоцитов усиливает процессы гипертрофии и фиброза, что может способствовать прогрессированию сердечной недостаточности. Было показано, что после стимуляции PDGF за счет включения лейцина уровень белка pERK 1/2 значительно вырос. Эти результаты свидетельствуют о том, что рецептор PDGF-бета может играть важную роль в развитии гипертрофии миокарда таких крыс [11].

Также было установлено, что активность натрий-водородного обменника в тромбоцитах может служить маркером ремоделирования миокарда у пациентов с ГЛЖ. Натрий-водородный обменник является неотъемлемой частью процессов, способствующих росту клеток, и может приводить к развитию ГЛЖ. Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между активностью натрий-водородного обменника тромбоцитов и индексом массы левого желудочка [1]. Этот механизм открывает перспективы использования специфических ингибиторов натрий-водородного обменника для контроля гипертрофии сердца.

Влияние антигипертензивных препаратов на тромбоцитарную активность также стало важной темой исследований. Оценивалось защитное действие длительного лечения бета-блокатором бетаксололом на экспрессию гена А-цепи PDGF и гена трансформирующего фактора роста бета 1 в левом желудочке крыс с индуцированной солечувствительной АГ. Кроме того, оценивалась взаимосвязь между этими эффектами и ремоделированием коронарных микрососудов, экспрессией митоген-активируемых протеинкиназ (extracellular-signal regulated protein kinase, ERK) и экспрессией киназы p70S6. Было показано, что бета-блокатор бетаксолол подавляет экспрессию факторов роста в левом желудочке крыс со спонтанно индуцированной АГ, что приводит к уменьшению гипертрофии и снижению агрегации тромбоцитов [12].

Также изучены генетические маркеры и молекулярные механизмы ГЛЖ: применение новых статистических методов позволило выявить транскрипционные сигнатуры ГЛЖ у крыс с моделированной АГ. Был предложен новый статистический метод для идентификации совокупностей зависимых уровней экспрессии генов, а также для получения транскриптомных сигнатур известных подгрупп образцов. Он был применен к данным микрочипов образцов ткани левого желудочка, полученных у крыс с моделированной АГ, для идентификации транскриптомных сигнатур ГЛЖ в каждой модели. Этот метод позволил выявить среди огромного числа уровней экспрессии генов статистически значимые ассоциации. Это означает, что различные молекулярные механизмы, вовлеченные в ГЛЖ, могут быть идентифицированы и количественно оценены [13].

В период нулевых годов XXI в. российские ученые впервые обратили внимание на специфические механизмы тромбоцитарной агрегации у пациентов с ГЛЖ. У них наблюдалась высокая чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации, а также высокая спонтанная агрегация. Тяжесть ГЛЖ положительно коррелировала с активацией спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Эта зависимость не связана с артериальным давлением или длительностью заболевания. У пациентов с эпизодами безболевого ишемии миокарда наблюдался более выраженный подъем спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, чем у пациентов без таковых эпизодов. Длительный прием аспирина достоверно снизил спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов, депрессию сегмента ST. Указанные изменения наблюдались как у пациентов с гипертонической болезнью, так и у пациентов с АГ и ГЛЖ [14, 15].

Исследования 2010–2019 гг.

Среди работ этого времени хотелось бы особо отметить два исследования, касавшиеся основных механизмов агрегации тромбоцитов. В первом из них сделан вывод о том, что повышенный уровень циркулирующих агрегатов моноцитов и тромбоцитов представляет собой один из самых надежных маркеров активации тромбоцитов; кроме того, авторы считают, что эти агрегаты также вносят вклад в патофизиологию атеротромботического заболевания. Предполагаемые механизмы, которые способствуют активации тромбоцитов при эссенциальной АГ, включают в себя эндотелиальную дисфункцию, повышенную нейрогуморальную (симпатической и ренин-ангиотензиновой систем) активность, снижение биосинтеза оксида азота, тромбоцитов и дегрануляцию тромбоцитов вследствие повышенного сдвига. Эффективность и безопасность антиагрегантной терапии у пациентов с артериальной гипертензией 1-й степени и низким сердечно-сосудистым риском не изучены, что обуславливает отсутствие доказательной базы для ее применения в данной категории больных. Более того, альтернативные антиагрегантные средства с механизмом действия, отличным от ацетилсалициловой кислоты, такие как клопидогрел, были недостаточно изучены. Полученные экспериментальные данные свидетельствовали о том, что клопидогрел может оказывать дополнительный

защитный эффект по сравнению с аспирином у пациентов с АГ в силу воздействия на развитие атеросклеротического процесса [16].

Во втором исследовании было выявлено влияние гипертрофии на объемные характеристики тромбоцитов, что приводило к увеличению среднего объема тромбоцитов, коррелирующему с риском тромбоэмболических осложнений [17].

Изучена связь между гипертрофией левого желудочка и повышенной агрегацией тромбоцитов, что требовало усиленной антитромбоцитарной терапии. Так, после трансплантации сердца долгосрочная выживаемость снижалась в основном из-за развития особой формы ИБС – коронарной аллотрансплантационной васкулопатии (КАВ). По данным оптической когерентной томографии, использованной для визуализации стенки коронарной артерии, было показано, что слоистые фиброзные бляшки, напоминающие организованные сгустки, являются доминирующим компонентом бляшек в КАВ. Таким образом, тромбоз рассматривался как возможный механизм, способствующий развитию и прогрессированию КАВ. Был изучен антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты у таких пациентов [18].

Антиагрегантная терапия служит основным методом профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ГЛЖ, поэтому были исследованы такие антиагреганты, как клопидогрел. У значительного числа пациентов наблюдается повышенная активность тромбоцитов, несмотря на его прием. Тиенопиридины стали важными дополнительными препаратами для лечения пациентов с атеротромботическими заболеваниями, в том числе острым коронарным синдромом, другой сосудистой патологией в анамнезе, а также лиц, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Несмотря на использование этих препаратов по отдельности или в комбинации, часть пациентов продолжала испытывать рецидивы заболевания. Резистентность к антиагрегантам связывали в том числе с неблагоприятными клиническими событиями. Одни исследователи предполагали, что значительная вариабельность индивидуальной реакции пациентов на антиагрегантные препараты обусловлена использованием различных лабораторных тестов. Другие связывали низкий статус реагирования с повышенным риском повторных сердечно-сосудистых событий (ССС). Таким образом, понимание механизмов, лежащих в основе неэффективности лечения, и терапевтических схем, необходимых для их устранения, имело важное клиническое значение и стало областью новых исследований [19]. Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) аспирином и клопидогрелом оказалась эффективной при лечении пациентов с левожелудочковым вспомогательным устройством (ЛВУ), но требовала индивидуального подбора дозировок. Неблагоприятные события, например, риск кровотечений, вызванные антикоагулянтной и антиагрегантной терапией при использовании ЛВУ, были очень распространены, поэтому следовало снизить их число. М. Attisani и соавт. в 2010 г. сообщили об успешном опыте использования низкой дозы ДАТ у пациентов, которым была предоставлена система механической поддержки сердца INCOR в качестве пути к трансплантации.

Было доказано, что ДАТ позволяет снизить дозу антиагрегантных препаратов, избегая осложнений, связанных с избыточностью или недостаточностью их введения [20]. Резистентность или сниженный ответ на антиагрегантную терапию аспирином и клопидогрелом являлись клинически значимым фактом, который необходимо учитывать для осуществления надлежащей индивидуальной тактики лечения. В одном из исследований были рассмотрены причины слабого ответа и неудачи лечения при приеме аспирина и клопидогрела [21].

У пациентов с ЛВУ и аллергией на аспирин выбор эффективной антитромбоцитарной терапии остается сложной задачей. F. Consolo и соавт. исследовали связь антитромботического эффекта клопидогрела и тикагрелора у пациента с ЛВУ и аллергией на аспирин с помощью модифицированного теста генерации тромбина, который позволил выборочно учесть вклад тромбоцитов в генерацию тромбина. Согласно полученным результатам, отмечена повышенная антитромботическая эффективность тикагрелора, благодаря которой пациент прожил более 300 дней без тромбоэмболических осложнений. Это исследование помогло выяснить причины индивидуально слабого ответа на лечение препаратами путем специальной оценки функции тромбоцитов, опосредованной лекарственными средствами [22].

По данным многочисленных исследований известно, что определенные группы пациентов, получающих стандартные дозы клопидогрела и аспирина, не реагируют на терапию адекватно, и у многих из них происходят неблагоприятные ССС. Риск тромбоза стента и ишемических осложнений выше у пациентов с острым коронарным синдромом, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, тромбоцитозом, сниженной систолической функцией левого желудочка с фракцией выброса менее 30%, наличием нескольких стентов, а также более длинных и тонких стентов. Особенно важно оценить ответ на терапию клопидогрелом у таких больных и выбрать адекватное антиагрегантное лечение. Это стало возможным благодаря проведению тестов на функцию активности тромбоцитов. Такая диагностика также необходима пациентам с повышенным риском кровотечения: пожилым людям, с низкой массой тела, анемией, тромбоцитопенией, почечной недостаточностью, язвой желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе или в настоящее время, коагулопатией или заболеванием печени.

Тесты на функцию тромбоцитов необходимы для оценки времени подготовки и проведения хирургических вмешательств или инвазивных диагностических процедур у пациентов, получающих антиагрегантную терапию. Эти тесты можно применять для мониторинга эффектов терапии, в том числе при кровотечениях из-за дисфункции тромбоцитов [23].

В ряде исследований было показано, что на эффективность ДАТ влияли гендерные различия. Антиагрегантная терапия считается стандартной процедурой при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях, но эта терапия имеет ограниченный эффект. Важными факторами, связанными с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте или клопидогрелу, являются пол и/или провоспалительный статус, возможно, связанный

с мембранными микрочастицами (ММ). Есть предположения, что у женщин наблюдается худший ответ на ДАТ по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с более высокой реактивностью тромбоцитов и более выраженным провоспалительным статусом. А у мужчин может быть повышенная концентрация ММ, которая вместе с сопутствующей гипертриглицеридемией обуславливает резистентность к клопидогрелу [24]. Антиагрегантная терапия играет ключевую роль в профилактике этих состояний, однако индивидуальная вариативность ответа на терапию требует персонализированного подхода. Были показаны лучшие результаты при лечении новыми антиагрегантами (prasugrel, ticagrelor) по сравнению с традиционной ДАТ, но необходимо дальнейшее изучение отклика при приеме этих препаратов у пациентов с ГЛЖ.

Современные исследования 2020–2025 гг.

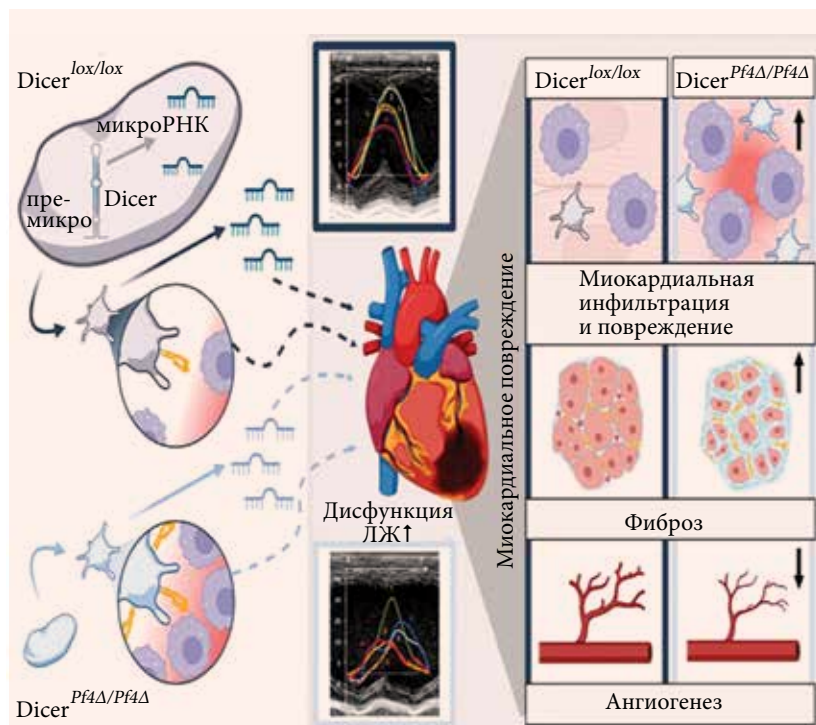
В этот период появились новые методы оценки агрегации тромбоцитов, включая многофакторный анализ функции тромбоцитов. Антиагрегантная терапия нацелена на различные пути активации тромбоцитов: возбуждение рецепторов к тромбоксану A₂, сигнализацию, опосредованную аденозиндифосфатом и интегрином α IIb β 3 (GPIIb/IIIa), стимуляцию рецепторов PAR-1 и фосфоэстеразы. Выяснилось, что межлекарственные взаимодействия антиагрегантных средств (ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), ингибиторов протонной помпы (омепразола), ибупрофена и морфина приводят к ослабленному антиагрегантному эффекту. С помощью методов оценки функции тромбоцитов и генетического тестирования, шкал оценки высокого риска кровотечений (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk, ARC-HBR), риска геморрагических осложнений при ДАТ (PRECISE-DAPT) и шкалы ишемического риска Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) можно подобрать персонализированную антиагрегантную терапию. Высокая реактивность тромбоцитов во время лечения представляет собой ключевую проблему при остром инфаркте миокарда (ИМ) со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМсПСТ). Стало известно, что стратегия лечения, включающая раннее начало внутривенного введения антиагрегантного средства, может помочь устранить недостаточное ингибирование тромбоцитов у пациентов с высоким ишемическим риском и ИМсПСТ [25].

Полученные данные свидетельствуют о том, что ВОРТ ассоциируется с недостаточным эффектом стандартной антиагрегантной терапии, особенно у пациентов с ГЛЖ и ИБС. Целью исследования T. Pronko и соавт. 2022 г. была оценка частоты ВОРТ у больных с инфарктом миокарда без патологического зубца Q (He-Q-ИМ) в зависимости от возраста и особенностей терапии в разные периоды после начала ИМ. Динамика изменений коагулограммы и ВОРТ в возрастных подгруппах и в подгруппах с различной терапией носила схожий характер. Был выявлен высокий процент больных с He-Q-ИМ, ассоциированный с недостаточным ответом на прием ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела в разные сроки после начала

ИМ. Различий параметров агрегации в зависимости от возраста пациентов, вида лечения (консервативное или ЧКВ) и типа имплантированных стентов не было выявлено [6].

P. Adamski и соавт. исследовали новые антиагрегантные препараты, тикагрелор и прасутрел, которые показали более высокую эффективность по сравнению с клопидогрелом. Современное антиагрегантное лечение при остром ИМ (ОИМ) основано на действии одного из двух блокаторов рецепторов P2Y₁₂, прасутреле или тикагрелоре. Ученые сравнивали суточную вариабельность реактивности тромбоцитов у пациентов, получавших прасутрел и тикагрелор в начальной фазе поддерживающей терапии после ОИМ. При приеме тикагрелора продемонстрирована большая суточная вариабельность агрегации тромбоцитов, чем при приеме прасутреля, во время начальной поддерживающей фазы лечения ОИМ, и это было связано с непрерывным увеличением ингибирования тромбоцитов после утренней поддерживающей дозы. Оба препарата обеспечивали адекватный антиагрегантный эффект вскоре после ОИМ [5].

При исследовании более новых антиагрегантов – прасутреля и тикагрелора, принимаемых пациентами с ИБС, резистентными к традиционной терапии или получавшими консервативное лечение, были получены лучшие результаты по сравнению с клопидогрелом [26]. Однако у значительного числа пациентов были отмечены новые нежелательные события, связанные с неполным ингибированием тромбоцитов, что могло быть вызвано взаимодействием не изученных на тот момент механизмов.



МикроРНК, выделяемые тромбоцитами, регулируют ремоделирование сердца после ишемии миокарда. Адаптировано из [28]

Благодаря транскриптомному анализу тромбоцитов был разработан новый тест их реактивности (Platelet Reactivity Expression Score, PRESS), с помощью которого можно прогнозировать ССС. В настоящее время ни один рутинный клинический тест не может идентифицировать людей с гиперреактивными тромбоцитами. Разработка такого диагностического теста позволила бы подобрать указанной группе пациентов антиагрегантную терапию для снижения риска ССС. Целью исследования J.S. Berger и соавт. 2024 г. была разработка диагностического инструмента для определения гиперреактивности тромбоцитов и риска ССС. С помощью данных, которые были получены в результате анализа транскриптома тромбоцитов, можно идентифицировать лиц с гиперреактивными тромбоцитами и повышенным риском ССС [27].

Известно, что микроРНК тромбоцитов играют ключевую роль в ремоделировании миокарда после ишемии, что открывает новые перспективы для таргетной терапии (рисунок) [28].

Тромбоциты могут инфильтрировать ишемический миокард и все чаще признаются критически важными регуляторами воспалительных процессов во время ишемии – реперфузии миокарда. Тромбоциты содержат большое разнообразие микроРНК, которые при определенных условиях, таких как ишемия миокарда, могут экспортироваться в окружающие клетки или высвобождаться в микросреду. В недавних исследованиях продемонстрировано, что тромбоциты активно взаимодействуют с циркулирующим пулом микроРНК, обладающих потенциалом пока еще не открытых регуляторных функций. Исследование J.P. Schütte и соавт. было направлено на определение роли микроРНК, полученных из тромбоцитов, в повреждении миокарда и восстановлении после ишемии – реперфузии миокарда. Были исследованы мыши с мегакариоцитарно-тромбоцитарным специфичным нокаутом рибонуклеазы Dicer, обрабатывающей пре-микроРНК. Данное исследование раскрыло ключевую роль микроРНК, полученных из тромбоцитов, в клеточных процессах ремоделирования левого желудочка после смоделированного ИМ, вызванного временной перевязкой левой коронарной артерии. Нарушение механизма обработки микроРНК в тромбоцитах путем удаления Dicer привело к усилению воспаления миокарда, нарушению ангиогенеза и ускоренному развитию фиброза сердца, что вызвало увеличение размера ИМ к седьмому дню, которое сохранялось до 28-го дня. Ухудшение ремоделирования сердца после ИМ у мышей с удалением Dicer, специфичным для тромбоцитов, привело к усилению образования фиброзных рубцов и заметному увеличению дефекта перфузии апикальной и переднебоковой стенки на 28-й день после ИМ. В целом это привело к нарушению функции левого желудочка и затруднило долгосрочное восстановление сердца после экспериментального ИМ и реперфузионной терапии. Лечение тикагрелором, антагонистом P2Y₁₂-рецептора, полностью обратило вспять повреждение миокарда и неблагоприятное ремоделирование сердца, наблюдаемое у мышей [28]. Таким образом, была раскрыта роль микроРНК, полученных из тромбоцитов, в воспалении миокарда и процессах

структурного ремоделирования после ишемии – реперфузии миокарда. Исследования в этой области были продолжены другими учеными [29–34].

Заключение

Результаты анализа современной научной литературы свидетельствуют о тесной взаимосвязи между активацией тромбоцитов и развитием ГЛЖ. В исследованиях начала 2000-х гг. была заложена основа для понимания патогенетических механизмов тромбоцитарной гиперактивности и показано, что у пациентов с ГЛЖ наблюдается повышенная спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, не всегда напрямую связанная с уровнем артериального давления. Механизмы, лежащие в основе данной гиперактивности, включают нарушения внутриклеточного кальциевого гомеостаза, активность натрий-водородного обменника и вовлечение рецепторов фактора роста тромбоцитов.

В 2010–2020 гг. большое внимание уделялось исследованию ВОРТ и ограничений стандартной антиагрегантной терапии. Установлено, что, несмотря на применение двойной терапии аспирином и клопидогрелом, у значительной части пациентов отмечают недостаточное снижение тромбоцитарной активности, что связано с вариабельностью индивидуального ответа и гендерными различиями. Исследования эффективности новых агентов, таких как тикагрелор и прасугрел, подтвердили преимущества

их использования у пациентов с резистентностью к традиционной терапии.

Молекулярные исследования последних пяти лет обозначили новый вектор развития кардиологии – таргетной и персонализированной антиагрегантной терапии. Современные диагностические технологии, включая транскриптомный анализ тромбоцитов и оценку микроРНК, позволили выявить пациентов с гиперреактивными тромбоцитами и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Особенно перспективным направлением стало изучение роли тромбоцитарных микроРНК в ремоделировании миокарда после ишемии.

Таким образом, накопленные данные доказывают, что тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе ГЛЖ и ее осложнений. Высокая индивидуальная вариабельность тромбоцитарной реактивности требует внедрения персонализированных схем терапии, основанных на молекулярной и функциональной диагностике. Будущее антиагрегантной терапии – за комбинированным использованием современных препаратов и инновационных диагностических подходов. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Литература

1. Khong T.K., Sagnella G.A., Markandu N.D., et al. Platelet sodium-hydrogen exchanger activity and left ventricular mass. *J. Hum. Hypertens.* 2001; 15 (8): 523–527.
2. Khodadi E. Platelet function in cardiovascular disease: activation of molecules and activation by molecules. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020; 20 (1): 1–10.
3. Tian Y., Zong Y., Pang Y., et al. Platelets and diseases: signal transduction and advances in targeted therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2025; 10 (1): 159.
4. Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis-from physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (21): 12772.
5. Adamski P., Barańska M., Ostrowska M., et al. Diurnal variability of platelet aggregation in patients with myocardial infarction treated with prasugrel and ticagrelor. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (4): 1124.
6. Pronko T., Snezhitskiy V., Kapytskiy A. High residual platelet reactivity in patients with non-q myocardial infarction. *J. Grodno State Med. Univers.* 2022; 20 (2): 152–158.
7. Шафер М., Гульятеева Э., Гапон Л., Алфимова Т. Отдаленные эффекты терапии каптоприлом на течение стабильной стенокардии напряжения и структурно-функциональные характеристики тромбоцитов у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2001; 73 (7): 64–67.
8. Хайруллина С.Г. Динамика изменения агрегации тромбоцитов при применении ацетилсалициловой кислоты в малых дозах у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда: специальность 14.00.05: дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2005.
9. Nesbitt W., Giuliano S., Kulkarni S., et al. Intercellular calcium communication regulates platelet aggregation and thrombus growth. *J. Cell Biol.* 2003; 160: 1151–1161.
10. Ohno Y., Ando Y., Maruyama T., et al. Congenic substitution mapping for intracellular Ca²⁺ in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.* 2007; 20 (2): 172–176.
11. Liu J., Bai H., Xing D.Q., et al. Role of platelet-derived growth factor receptor-mediated signal transduction in myocardial hypertrophy of spontaneously hypertensive rats. *Sheng Li Xue Bao.* 2002; 54 (2): 159–164.
12. Kobayashi N., Nakano S., Mori Y., et al. Betaxolol inhibits extracellular signal-regulated kinase and P70S6 kinase activities and gene expressions of platelet-derived growth factor A-chain and transforming growth factor-beta1 in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2002; 25 (2): 211–219.
13. Cerutti C., Kurdi M., Feghali R.El., et al. Transcriptome of left ventricular tissue in genetically hypertensive rats: statistical aggregation of gene expression levels to identify signatures. *J. Hypertens.* 2004; 22: S15.

14. Рязанов А.С., Габбасов З.А., Юренев А.П. Агрегация тромбоцитов у больных с различными формами гипертрофии левого желудочка и ее изменения в отдаленные сроки наблюдения и лечения. *Терапевтический архив*. 2000; 72 (11): 50–54.
15. Gkaliagkousi E., Passacuale G., Douma S., et al. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23 (3): 229–236.
16. Taşolar H., Çetin M., Balli M. Relationship between mean platelet volume and hypertrophic cardiomyopathy. *Angiology*. 2014; 65 (9): 851.
17. Рязанов А.С. Факторы развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией и гипертрофической кардиомиопатией по данным длительного амбулаторного наблюдения: специальность 14.00.06: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
18. Bjerre K., Clemmensen T., Berg K., et al. Heart transplant recipients with cardiac allograft vasculopathy have increased platelet aggregation before and after low-dose aspirin therapy. *Eur. Heart J.* 2019; 40 (Suppl. 1): ehz747.0072.
19. Koenig G., Gurm H. Resistance to antiplatelet drugs. *Contemporary Cardiology*. 2010.
20. Attisani M., Centofanti P., Torre M., et al. Safety and effectiveness of low dosing of double antiplatelet therapy during long-term left ventricular support with the INCOR system. *J. Artificial Organs*. 2010; 13: 202–206.
21. Del Castillo-Carnevali H., Alonso V.B., Sabán-Ruiz J., Gómez J.L. Poor response to antiplatelet drugs. An important issue in drug-eluting stents. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2013; 8 (4): 340–349.
22. Consolo F., Pozzi L., Sferrazza G., et al. Which antiplatelet therapy in patients with left ventricular assist device and aspirin allergy? *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 105 (2): e47–e49.
23. Jovanovic L., Antonijevic N., Novakovic T., et al. Practical aspects of monitoring of antiplatelet therapy. *Semin. Thromb. Hemost.* 2017; 43 (1): 14–23.
24. Jastrzebska M., Marcinowska Z., Oledzki S., et al. Variable gender-dependent platelet responses to combined antiplatelet therapy in patients with stable coronary-artery disease. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018; 69 (4): 595–605.
25. Gelbenegger G., Jilma B. Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2022; 15: 1177–1197.
26. Gangavarapu R., Mahmud S.A., Manandhar A., et al. Comparative efficacy and safety of novel antiplatelets and standard therapy in patients with coronary artery disease. *Cureus*. 2024; 16 (10): e71333. doi:10.7759/cureus.71333.
27. Berger J.S., Cornwell M.G., Xia Y. et al. A Platelet Reactivity Expression Score derived from patients with peripheral artery disease predicts cardiovascular risk. *Nat. Commun.* 2024; 15 (1): 6902.
28. Schütte J.P., Manke M.C., Hemmen K., et al. Platelet-derived microRNAs regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia. *Circ. Res.* 2023; 132 (7): e96–e113.
29. Ramanujam D., Schön A.P., Beck C., et al. MicroRNA-21-dependent macrophage-to-fibroblast signaling determines the cardiac response to pressure overload. *Circulation*. 2021; 143 (15): 1513–1525.
30. Manke M.C., Geue S., Coman C., et al. ANXA7 regulates platelet lipid metabolism and Ca²⁺ release in arterial thrombosis. *Circ. Res.* 2021; 129 (4): 494–507.
31. Borst O., Gawaz M. Glycoprotein VI – novel target in antiplatelet medication. *Pharmacol. Ther.* 2021; 217: 107630.
32. Sapp R.M., Chesney C.A., Springer C.B., et al. Race-specific changes in endothelial inflammation and microRNA in response to an acute inflammatory stimulus. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021; 320 (6): H2371–H2384.
33. Khodadi E. Platelet function in cardiovascular disease: activation of molecules and activation by molecules. *Cardiovasc. Toxicol.* 2020; 20 (1): 1–10.
34. Kovacevic M., Pompei G., Kunadian V. Tailoring antiplatelet therapy in older patients with coronary artery disease. *Platelets*. 2023; 34 (1): 2285446.

Evolution of Ideas about the Mechanisms of Platelet Aggregation in Patients with Left Ventricular Hypertrophy and the Effect of Antiplatelet Therapy

A.S. Ryazanov, PhD, Prof.¹, D.A. Ampartsumyants^{1,2}, M.V. Makarovskaya, PhD^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

² Clinical and Diagnostic Center No. 4 of the Moscow Department of Health

Contact person: Maria V. Makarovskaya, marja.makarovska@mail.ru

Aim. To highlight the historical understanding of the mechanisms of platelet aggregation in patients with left ventricular hypertrophy (LVH) and to present approaches to personalized antiplatelet therapy.

Key points. The molecular and cellular mechanisms of platelet hyperactivity are considered, including calcium homeostasis disorders, growth factor receptor activity and the influence of microRNA. Particular attention is paid to the problem of residual platelet reactivity and individual resistance to standard antiplatelet agents (aspirin, clopidogrel). Data on the use of modern drugs (ticagrelor, prasugrel) and the importance of a personalized approach to therapy are summarized.

Conclusion. The review emphasizes the need for a comprehensive assessment of platelet function and molecular markers to improve the effectiveness of thrombotic complications prevention in patients with LVH.

Keywords: left ventricular hypertrophy, platelet aggregation, antiplatelet therapy, microRNA, individual approach