

47. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation* 2015; 131: 1247–59.

48. Franssen C, Gonzalez Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Netherlands heart journal: monthly journal of*

the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation 2016; 24: 259–67.

49. Lopez B, Gonzalez A, Ravassa S, et al. Circulating Biomarkers of Myocardial Fibrosis: The Need for a Reappraisal. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2449–56.

50. Du W, Piek A, Schouten EM, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics* 2018; 8: 4155–69.

УДК 616–005.8. 616.411 (045)

Оригинальная статья

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУПРЕССИИ ИХ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л. И. Малинова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующая отделом атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, доктор медицинских наук; **П. В. Долотовская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Н. В. Фурман** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры факультетской терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **Н. Ф. Пучиньян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ кардиологии, кандидат медицинских наук; **Т. Е. Липатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук.

PLATELET FUNCTIONAL POOLS UNDER PHARMACOLOGICAL SUPPRESSION OF AGGREGATION IN ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

L. I. Malinova — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of the Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Artery Disease, DSc; **P. V. Dolotovskaya** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Pharmacology, PhD; **N. V. Furman** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Faculty of Medicine, PhD; **N. F. Puchinyan** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Senior Researcher of the Research Institute of Cardiology, PhD; **T. E. Lipatova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of the Department of Therapy with Courses in Cardiology, Functional Diagnostics, and Geriatrics, DSc.

Дата поступления — 15.07.2019 г.

Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Пучиньян Н. Ф., Липатова Т. Е. Функциональная гетерогенность тромбоцитов в условиях фармакологической супрессии их агрегационной активности при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: клиническое значение. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (3): 779–783.

Цель: изучить клиническое значение функциональной гетерогенности тромбоцитов периферического пула, оцениваемое с помощью коллагена и АДФ, в условиях фармакологической супрессии агрегационной активности тромбоцитов при остром коронарном синдроме (ОКС). **Материал и методы.** Исследовали 374 пациента с ОКС. Функциональную активность тромбоцитов (ФАТ) изучали в первые, на 7-е и 30-е сутки с момента манифестации ОКС в цельной крови методами импедансной и люминесцентной агрегатометрии. Функциональную гетерогенность тромбоцитов изучали собственным методом с оценкой ΔA_k (агрегация функциональной субпопуляции тромбоцитов (кластер II)), ΔS_k (секреция функциональной субпопуляции тромбоцитов (кластер II)) и ΔA_f (степень функциональной гетерогенности тромбоцитов). Период наблюдения составил 24 месяца с момента манифестации ОКС. **Результаты.** Статистически значимой динамики как АДФ-, так и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов не выявлено. На фоне двойной антиагрегантной терапии к 7-му дню наблюдения статистически значимо снижались параметры функциональной гетерогенности тромбоцитов: ΔA_k 2 (0; 3) vs 1 (0; 2) Ом, $p=0,049$; ΔS_k 0,26 (0,15; 0,47) vs 0,19 (0; 0,26) нмоль, $p=0,07$. Превышение ΔA_f , степени функциональной гетерогенности тромбоцитов, определяемой на 2-е сутки с момента манифестации ОКС, порога в 2 Ом, ассоциировано со значимым ростом 30-дневного риска повторных тромбоцитарных событий (ОР 1,8 ДИ 1,2; 3,1). **Заключение.** Выявлена динамика функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Высокая степень функциональной гетерогенности тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом ассоциирована со значимым ростом 30-дневного риска повторных тромбоцитарных событий.

Ключевые слова: тромбоциты, острый коронарный синдром.

Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV, Puchinyan NF, Lipatova TE. Platelet functional pools under pharmacological suppression of aggregation in ST segment elevation myocardial infarction. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (3): 779–783.

The purpose of the study is to investigate clinical significance of peripheral pool platelets functional heterogeneity, assessed with combination of collagen and ADP, under pharmacological suppression of platelet aggregation in acute coronary syndrome. **Material and Methods.** The study involved 374 patients with acute coronary syndrome (ACS). Functional activity of platelets (FAT) was studied on the first, the 7th and 30th days after ACS manifestation in the whole blood by impedance and luminescent aggregometry. The functional heterogeneity of platelets was studied using our own method with an estimate of ΔA_k (functional subpopulation of platelets aggregation (cluster II)), ΔS_k (the functional subpopulation of platelets secretion (cluster II)) and ΔA_f (a parameter of platelets functional heterogeneity). The follow-up period was 24 months after ACS manifestation. **Results.** In the study sample ADP- and collagen-induced platelet aggregation remained almost constant during the whole observation period. It was established that in patients treated with

double antiplatelet therapy parameters of functional platelet heterogeneity statistically significantly decreased by the seventh day of observation: ΔA_k 2 (0; 3) vs 1 (0; 2) Ohm, $p=0,049$; ΔS_k 0.26 (0.15; 0.47) vs 0.19 (0; 0.26) nmol, $p=0.07$. The excess of ΔA_k , measured on the second day after ACS manifestation, a threshold of 2 Ohms, was associated with a significant increase in the 30-day risk of rethrombotic events (HR 1.8; CI 1.2; 3.1). **Conclusion.** The dynamics of platelet functional heterogeneity was revealed in patients with acute coronary syndrome treated with double antiplatelet therapy. A high degree of platelet functional heterogeneity in patients with acute coronary syndrome was associated with a significant increase in the 30-day risk of rethrombotic events.

Key words: platelets, acute coronary syndrome.

Введение. Тромбоциты принимают участие в восстановлении поврежденного эндотелия, начальных этапах тромбообразования при повреждении сосудистой стенки, регуляторных процессах ранозаживления, воспалении и ангиогенезе. При этом, согласно классическим представлениям, при выполнении их физиологических функций тромбоциты себя ведут как гомогенная популяция клеточных элементов крови [1]. Однако в ряде работ установлено, что зависимость характеристик агрегационной способности тромбоцитов не напрямую зависит от их количества, а у пациентов с тромбоцитопенией и низким количеством тромбоцитов в периферической крови не обязательно развивается кровотечение [2]. К настоящему времени доказано, что ответ на антиагрегантную терапию может различаться, а высокая агрегационная активность тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом на фоне медикаментозной супрессии рассматривается как фактор риска повторных ишемических (тромботических) событий [3]. Таким образом, встает вопрос о функциональной гетерогенности тромбоцитов, циркулирующих в системном кровотоке.

Одной из первых работ, посвященных функциональной гетерогенности тромбоцитов, стало исследование O. Veinke с соавт. [4]. Эта же группа предложила объяснение функциональной гетерогенности тромбоцитов, не различающихся морфологически: наличие/отсутствие фосфотирозиназы [5]. Дальнейшие исследования по расшифровке функциональной гетерогенности тромбоцитов выявили наличие кластеризации тромбоцитов по факту экспрессии V фактора [6] и привнесли термин «СОАТ тромбоциты» (тромбоциты, активируемые симультанно коллагеном и тромбином, — Collagen And Thrombin), который впоследствии был «адаптирован» для русского языка как «укутанные тромбоциты». Закономерно был

поставлен вопрос о критичности именно сочетания коллагена и тромбина для функциональной кластеризации тромбоцитов, тем более что, по имеющимся данным, непосредственный субстрат для тромбина при кластеризации тромбоцитов, как таковой, отсутствует [7]. Более того, открытие функциональной неоднородности существенно усложнило в принципе понимание процесса активации свертывания крови.

Использование так называемой двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) при остром коронарном синдроме (ОКС) требует точного баланса эффективности (подавление агрегации тромбоцитов) и безопасности (риск кровотечения), в связи с чем проблема терапевтического мониторинга антитромбоцитарной терапии остается актуальной и, к сожалению, далекой от разрешения, так как существующие методы оценки функциональной активности тромбоцитов не доказали своей эффективности в плане рутинного мониторинга в клинической практике [8].

Цель: изучить клиническое значение функциональной гетерогенности тромбоцитов периферического пула, оцениваемое с помощью коллагена и АДФ, в условиях фармакологической супрессии агрегационной активности тромбоцитов при остром коронарном синдроме.

Материал и методы. В исследование было включено 374 пациента с острым коронарным синдромом, характеристики которых представлены в табл. 1. Пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, включающую антиагрегантную, которая проводилась препаратами ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелем или тикагрелором.

Пациенты с известными гематологическими, онкологическими заболеваниями, с уровнем тромбоцитов менее 150×10^9 /л исключались из исследования.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, Me (25%; 75%)

Характеристики	n = 374
Возраст, лет	63 (57; 73)
ИМТ, кг/м ²	25,8 (23,0; 30,2)
Мужской пол, %	62,3
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	25,7
Длительность анамнеза ИБС, лет	6,1 (3,4; 10,8)
Перенесенный ИМ, %	10,9
Чрескожная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика в анамнезе, %	5,4
Артериальная гипертензия, %	24,9
Сахарный диабет 2-го типа, %	3,5
Курение, %	28,9
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), %	25,9

Ответственный автор — Малинова Лидия Игоревна
Тел.: +7 (905) 3223534
E-mail: lidia.malinova@gmail.com

Продолжение табл. 1

Характеристики	n = 374
Стадия ХСН, Mod (частота, %)	IIa (64,9)
Острая сердечная недостаточность (ОСН) при поступлении, %	98,4
Класс ОСН по Т. Killip, Mod (частота, %)	I (56,3)
Скрининговые гематологические параметры	
Гемоглобин, г/л	129 (117; 141)
Гематокрит, %	41 (35; 45)
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,31 (3,93; 4,72)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$	253 (208; 299)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$	8,6 (6,8; 10,9)
СОЭ, мм/ч	15 (10; 22)
Скрининговые биохимические и гемостазиологические параметры	
Креатинин, мкмоль/л	89 (73; 106)
Глюкоза, ммоль/л	6,4 (5,4; 7,4)
Общий холестерин, ммоль/л	5,21 (4,2; 6,24)
Триглицериды, ммоль/л	1,25 (0,74; 1,76)
Протромбиновое время, сек	17,7 (16,7; 19,4)
Фибриноген, г/л	2,5 (1,8; 4,0)
АЧТВ, сек	25,85 (23,8; 29,15)
Тромбиновое время, сек	20,3 (16,7; 25,3)
Антитромбин, %	96 (78; 108)

Исследование проводилось в соответствии с принципами проведения биомедицинских исследований, изложенных в Хельсинкской декларации. Участие пациентов было добровольным, все больные подписали добровольное информированное согласие, протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом.

Методы изучения функциональной гетерогенности тромбоцитов. Нами разработан способ определения агрегационной активности тромбоцитов, включающий определение параметров общего электрического сопротивления (импеданса) во времени после формирования монослоя тромбоцитов на открытых частях электрода и стимуляции агрегации тромбоцитов

на сформированном монослое при добавлении к одному исследуемому образцу цельной крови двух индукторов агрегации: раствора аденозиндифосфата (АДФ) и суспензии коллагена, а также параметров реакции высвобождения АДФ тромбоцитами во времени путем оценки биолюминесценции АТФ (аденозинтрифосфат, образующийся в ходе трансформации АДФ) [9].

Оценивались следующие параметры: ΔA_k — прирост степени агрегации с использованием второго индуктора, характеристика собственно гипореактивного кластера тромбоцитов (рис. 1); ΔA_1 — разность максимальным амплитуд кривых агрегации с использованием одного и двух индукторов — степень гетерогенности тромбоцитов (рис. 2), A_{max} — максималь-

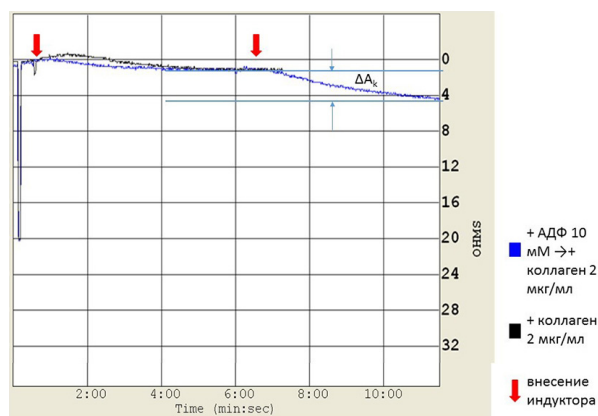


Рис. 1. Оценка функциональной кластеризации тромбоцитов на фоне фармакологической супрессии их агрегации: агрегация субпопуляции тромбоцитов (кластер II). Тест «АДФ → коллаген». Пациент М., 56 лет, ИМ без подъема ST, 12 часов с момента манифестации, аспирин+клопидогрел

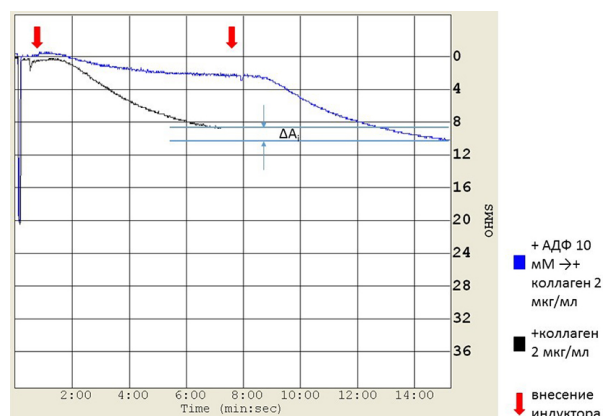


Рис. 2. Оценка функциональной кластеризации тромбоцитов на фоне фармакологической супрессии их агрегации: степень гетерогенности тромбоцитов (кластер II). Тест «АДФ → коллаген». Пациент И., 61 год, ИМ с подъемом ST, 6 часов с момента манифестации, аспирин+тиклопидин

Динамика параметров агрегационной активности тромбоцитов с использованием одного и двух индукторов агрегации, Ме (25%;75%)

Индуктор	Функция тромбоцитов	Параметр, ед.	При поступлении	На 7-й день	p
АДФ	Агрегация	Amax, Ом	1 (0; 4)	1 (0; 3)	0,404
	Секреция	Smax, нмоль	0,32 (0,14; 0,52)	0,3 (0,16; 0,48)	0,451
АДФ → коллаген	Агрегация	ΔA_k , Ом	2 (0;3)	1 (0; 2)	0,049
	Секреция	ΔSk , нмоль	0,26 (0,15; 0,47)	0,19 (0; 0,26)	0,007

ная амплитуда кривой агрегации, с использованием двух индукторов и S_{max} — максимальная амплитуда кривой секреции.

Функциональная активность тромбоцитов изучалась в первые, на 7-е и 30-е сутки с момента манифестации ОКС в цельной крови методами импедансной и люминесцентной агрегатометрии с использованием агрегометра Chronolog 700 (США) и программного пакета Aggrolink 8, версия 1.2.2. Использовались адезиндифосфат (АДФ, 10 мкМ), коллаген (2 мкг/мл).

Проводилось сопоставление полученных данных о функциональной гетерогенности тромбоцитов с клиническим исходом заболевания — смертью, развитием осложнений, рецидивов заболевания, послуживших причиной повторных госпитализаций, в течение 24 месяцев с момента манифестации ОКС.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программных пакетов Statistica 9.0 (StatSoft, USA) и Microsoft Excel 2010. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро — Уилка. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием двустороннего критерия Манна — Уитни. Выполнялся дисперсионный анализ с повторными измерениями Friedman (Friedman ANOVA), корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции Спирмена. Проводилось сравнение частот бинарного признака в несвязанных группах, результаты представлены в виде отношения рисков (ОР) и доверительного интервала для ОР. Данные представлены в виде медианы и поквартильного разброса (IQR). Статистическая значимость α принята за 5%.

Результаты. Определение ФАТ в первой точке проводилось после нагрузочной дозы препаратов ацетилсалициловой кислоты и в 84% блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, которые пациент получал при первичном медицинском контакте. В связи с этим, как правило, наблюдались фармакологически обусловленные сниженные параметры агрегации и секреции. Установлено отсутствие статистически значимой динамики параметров АДФ и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов на протяжении 30 дней наблюдений: Friedman ANOVA $p=0,133$ и $p=0,747$ соответственно. Единственным исключением, как и в случае коллаген-индуцированной агрегации, стало время задержки реакции секреции: Friedman ANOVA $p=0,016$, которое значимо нарастало к 7-м суткам с момента манифестации ОКС и снижалось к 30-м суткам. Как и при коллаген-индуцированной агрегации, подгруппа пациентов с ОКС с летальным исходом выделялась наибольшими значениями максимальной амплитуды агрегации, и это различие было статистически достоверным: 8 (6; 12) vs 11 (9; 13) Ом, $p=0,031$.

У больных ОКС на фоне ДАТ к 7-му дню наблюдения статистически достоверно снижались как ΔA_k , так

и ΔS_k , в отличие от степени как АДФ-, так и коллаген-индуцированной агрегации (табл. 2).

При определении значимости изучаемых параметров функциональной активности тромбоцитов в плане прогнозирования наступления неблагоприятного кардиоваскулярного события установлено, что превышение ΔA_k , степени функциональной гетерогенности тромбоцитов, определяемой на 2-е сутки с момента манифестации ОКС, порога в 2 Ом, было ассоциировано с значимым ростом 30-дневного риска повторных тромботических событий (ОР 1,8 ДИ 1,2; 3,1).

Обсуждение. Исторически так сложилось, что невозможно говорить о функциональной гетерогенности тромбоцитов, не касаясь СОАТ тромбоцитов, хотя, безусловно, терминологический аппарат не отработан. Принципиально важной является именно неоднородность тромбоцитов по их участию в процессах свертывания крови, не связанная с тромбоцитогенезом или старением, не имеющая морфологических характеристик.

Так, исследованиями G.L. Dale установлено, что в процессе активации тромбоцитов коллагеном и тромбином, у части клеток на поверхности экспрессируются многие а-гранулярные белки: фактор V, фибриноген, фактор фон Виллебранта, тромбоспондин, фибронектин и α^2 -антиплазмин [10]. Однако причина неодинакового ответа на стимуляцию до сих пор неизвестна [11].

Среди уже известных активаторов тромбоцитов для функциональной кластеризации доказано значение коллагена, тромбина, конвульксина, U46619, АДФ, однако их комбинации и роль *per se* также остаются не вполне ясными [12]. Полученные данные доказывают способность комбинации коллагена и АДФ к функциональной кластеризации тромбоцитов. Мы, конечно, задавались вопросом о влиянии антитромбоцитарной терапии на этот процесс. Для ответа обследовано 10 клинически здоровых добровольцев сопоставимого с основной выборкой исследования возраста, которые соответственно не получали антиагреганты. Применение комбинации АДФ и коллагена у них сопровождалось аналогичной динамикой агрегации и секреции тромбоцитов, что, в свою очередь, является отражением функциональной кластеризации тромбоцитов.

В реальной клинической практике при проведении ДАТ пациенту с ОКС особенно остро стоит вопрос о ее длительности [13]. С этих позиций особый интерес приобретает выявленная динамика степени функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне ДАТ, как потенциальный маркер соотношения рисков тромбоза и кровотечения, что, безусловно, нуждается в дальнейших исследованиях. Полученные на достаточно представительной выборке пациентов данные о прогностической значимости степени функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне фармакологической супрессии их агрегационной активности

иллюстрируют возможности совершенствования антиагрегантной терапии при ОКС.

Заключение. Выявлена динамика функциональной гетерогенности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Высокая степень функциональной гетерогенности тромбоцитов ассоциирована с значимым ростом 30-дневного риска повторных тромбоцических событий.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка технологии персонализированной оценки риска повторных тромбоцических событий при остром коронарном синдроме на фоне антитромбоцитарной терапии в зависимости от состояния тромбоцитопоза и интенсивности оборота тромбоцитов», 2019–2021 гг.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Л. И. Малинова; получение и анализ данных — Л. И. Малинова, П. В. Долотовская, Н. В. Фурман, Н. Ф. Пучиньян, Т. Е. Липатова; утверждение рукописи для публикации — Л. И. Малинова, Т. Е. Липатова.

References (Литература)

1. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011; 105 (Suppl 1): S13–33.
2. Szasz R, Dale GL. COAT platelets. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 351–5.
3. Wurtz M, Grove EL. Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: definitions, mechanisms and clinical importance. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5344–61.
4. Behnke O, Forer A. Blood platelet heterogeneity: evidence for two classes of platelets in man and rat. *Br J Haematol* 1993; 84: 686–93.
5. Behnke O. Blood platelet heterogeneity: a functional hierarchy in the platelet population. *Br J Haematol* 1995; 91: 991–9.
6. Alberio L, Safa O, Clemetson KJ, et al. Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human

platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin. *Blood* 2000; 95: 1694–702.

7. Vu TK, Hung DT, Wheaton VI, et al. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation. *Cell* 1991; 64: 1057–68.

8. Alekyan BG, Abugov SA, Andreev DA, et al. The role of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10: 679–87. Russian (Алекян Б. Г., Абугов С. А., Андреев Д. А. и др.) Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014; 10: 679–87.

9. A method for determining platelet aggregation activity in patients with acute coronary syndrome: Patent for invention RU 2619858 C1/Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV. In: *Inventions. Utility Models: Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks*. Moscow, 2017. Russian (Способ определения агрегационной активности тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом: патент на изобретение RU 2619858 C1/Л. И. Малинова, П. В. Долотовская, Н. В. Фурман. В кн.: *Изобретения. Полезные модели: официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам*. М., 2017).

10. Dale GL, Friese P, Batar P, et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. *Nature* 2002; 415: 175–9.

11. Bertaggia Calderara D, Crettaz D, Aliotta A, et al. Generation of procoagulant collagen- and thrombin-activated platelets in platelet concentrates derived from buffy coat: the role of processing, pathogen inactivation, and storage. *Transfusion* 2018; 58: 2395–406.

12. Alberio LJ, Clemetson KJ. All platelets are not equal: COAT platelets. *Current hematology reports* 2004; 3: 338–43.

13. Barbarash OL, Kashtalav VV. Duration of dual antiplatelet therapy: Facts and Assumptions. *Russian Journal of Cardiology* 2016; 130: 75–83. Russian (Барбараш О. Л., Кашталав В. В. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии: факты и предположения. *Российский кардиологический журнал* 2016; 130: 75–83).

УДК 537.86

Оригинальная статья

НИЗКОЧАСТОТНЫЕ КОЛЕБАНИЯ МИКРОСОСУДОВ КОЖИ: ДИНАМИКА, СИНХРОНИЗАЦИЯ И СООТВЕТСТВИЕ ИЗМЕНЕНИЯМ СОСУДИСТОГО ТОНУСА В ХОДЕ ТИЛТ-ТЕСТА

С. А. Миронов — ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь» (Москва), врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, кандидат медицинских наук; **А. Р. Киселев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий, доцент, доктор медицинских наук; **М. А. Симонян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, врач-ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; **В. А. Шеварц** — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, кандидат медицинских наук; **А. С. Караваяев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, доктор физико-математических наук; **Е. И. Боровкова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, кандидат физико-математических наук; **Ю. М. Ишбулатов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, младший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий; **Ю. В. Попова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ кардиологии, старший научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, кандидат медицинских наук; **О. М. Посненкова** — ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник отдела продвижения новых кардиологических информационных технологий, доктор медицинских наук; **В. И. Гриднев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ кардиологии, доцент, доктор медицинских наук.

LOW-FREQUENCY SKIN MICROVASCULAR OSCILLATIONS: DYNAMICS, SYNCHRONIZATION AND COMPLIANCE WITH CHANGES IN VASCULAR TONE DURING THE TILT TEST

S. A. Mironov — Central Clinical Military Hospital (Moscow), Doctor of X-ray endovascular diagnostics and treatment, PhD; **A. R. Kiselev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Cardiology, Head of the Department of New Cardiological Informational Technologies, Associate Professor, DSc; **M. A. Simonyan** — Saratov State Medical University