

Активность цитокиновой регуляции воспаления и эффект моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна

Рузов В. И.^{1,2}, Комарова Л. Г.², Комаров А. С.³, Воробьев А. М.^{1,4}, Савоненкова Л. Н.¹, Мидленко О. В.¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Ульяновск; ²ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн». Ульяновск; ³ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е. М. Чучкалова». Ульяновск; ⁴ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». Ульяновск, Россия

Цель. Изучить активность провоспалительных цитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) в зависимости от характера антиагрегантной терапии.

Материал и методы. С целью оценки провоспалительной активности цитокинов по уровню интерлейкинов (IL): IL-1 β , IL-6, IL-10 на фоне антиагрегантной терапии и ее связи с агрегацией тромбоцитов было обследовано 148 пациентов со стабильной ИБС, из которых легкая степень СОАС у 30% (n=44), среднетяжелая и тяжелая степень у 10% (n=14), пациенты без СОАС составили 60% (n=90).

Результаты. Агрегационная активность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегационной терапии у пациентов с СОАС характеризовалась отсутствием различий по агрегационной активности (спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной) между пациентами с наличием или отсутствием СОАС, что свидетельствует о синергизме и потенцировании антиагрегантного эффекта клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты. Ассоциация ИБС со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС сопровождается более высокими уровнями провоспалительных IL-1 β и IL-6 по сравнению с пациентами без СОАС. Антиагрегантная терапия, особенно двойная, сопровождается противовоспалительным эффектом, который отражается более низкими значениями провоспалительных IL как у пациентов с сопутствующим СОАС, так и без синдрома ночной обструкции.

Заключение. Среднетяжелая и тяжелая формы СОАС у пациентов со стабильной ИБС сопровождается более высокими значениями провоспалительных IL (1 β , 6) и агрегации тромбоцитов по сравнению с пациентами без сопутствующего СОАС. Сочетанное применение клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты сопровождается потенцированием антиагрегантного и противовоспалительного эффектов, что отражается меньшими значениями провоспалительных IL и более низкой агрегационной активностью тромбоцитов при стабильной ИБС, независимо от сопутствующего СОАС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, цитокиновое воспаление, агрегация тромбоцитов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 29/04-2019

Рецензия получена 20/05-2019

Принята к публикации 21/06-2019



Для цитирования: Рузов В. И., Комарова Л. Г., Комаров А. С., Воробьев А. М., Савоненкова Л. Н., Мидленко О. В. Активность цитокиновой регуляции воспаления и эффект моно- и двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и синдромом обструктивного апноэ сна. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2261. doi:10.15829/1728-8800-2020-2261

The effect of single and dual antiplatelet therapy on the activity of pro-inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea

Ruzov V. I.^{1,2}, Komarova L. G.², Komarov A. S.³, Vorobev A. M.^{1,4}, Savonenkova L. N.¹, Midlenko O. V.¹

¹Ulyanovsk State University. Ulyanovsk; ²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital of War Veterans. Ulyanovsk; ³E. M. Chuchkalov Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care. Ulyanovsk; ⁴Central City Clinical Hospital. Ulyanovsk, Russia

Aim. To study the activity of pro-inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease (CAD) associated with obstructive sleep apnea (OSA), depending on the type of antiplatelet therapy.

Material and methods. The study included 148 patients with stable CAD, 30% (n=44) of whom had mild OSA, 10% (n=14) — moderate and severe OSA. There were 60% (n=90) of patients without OSA. Pro-

inflammatory activity of cytokines was assessed by the level of interleukins (IL): IL-1 β , IL-6, IL-10.

Results. Using dual antiplatelet therapy, there were no differences in aggregation activity of platelets (spontaneous and induced by 0,1 μ M ADP) in patients with and without OSA. This indicates the synergism and potentiation of the antiplatelet effect of clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kreed73@yandex.ru, cagkaf@mail.ru

Тел.: +7 (906) 145-13-66

[Рузов В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ²зав. "Центром артериальной гипертензии и кардиореабилитации", ORCID: 0000-0001-7510-3504, Комарова Л. Г. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-9601-6263, Комаров А. С. — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0002-9397-8942, Воробьев А. М.* — аспирант кафедры факультетской терапии, *врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7461-4780, Савоненкова Л. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-9728-1034, Мидленко О. В. — д.м.н., руководитель Инзенского филиала, ORCID: 0000-0001-8076-7145].

Patients with moderate and severe OSA and stable CAD had higher levels of IL-1 β and IL-6 compared with patients without OSA. Antiplatelet therapy, especially dual one, had an anti-inflammatory effect, which was reflected in lower values of pro-inflammatory IL both in patients with and without OSA.

Conclusion. Patients with moderate and severe OSA and stable CAD had higher levels of pro-inflammatory IL (IL-1 β , IL-6) compared with patients without OSA. The combined use of clopidogrel and ASA potentiates antiplatelet and anti-inflammatory effects. This is reflected in lower values of pro-inflammatory IL and lower aggregation activity of platelets in patients with stable CAD, regardless of OSA.

Key words: coronary artery disease, cytokine inflammation, platelet aggregation.

Relationships and Activities: not.

Ruzov V.I. ORCID: 0000-0001-7510-3504, Komarova L.G. ORCID: 0000-0002-9601-6263, Komarov A.S. ORCID: 0000-0002-9397-8942,

Vorobev A.M.* ORCID: 0000-0002-7461-4780, Savonenkova L.N. ORCID: 0000-0002-9728-1034, Midlenko O.V. ORCID: 0000-0001-8076-7145.

*Corresponding author:

kreed73@yandex.ru, cagkaf@mail.ru

Received: 29/04-2019

Revision Received: 20/05-2019

Accepted: 21/06-2019

For citation: Ruzov V.I., Komarova L.G., Komarov A.S., Vorobev A.M., Savonenkova L.N., Midlenko O.V. The effect of single and dual antiplatelet therapy on the activity of pro-inflammatory cytokines in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2261. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2261

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, IL-1 β — интерлейкин-1 β , IL-6 — интерлейкин-6, IL-10 — интерлейкин-10.

Введение

В последние годы в связи с увеличением объема коронарных реваскуляризаций особое внимание уделяется изучению роли системного воспаления в недостаточном антиагрегантном эффекте. При этом рядом исследователей отмечается различная степень выраженности системного воспаления при стентировании и аортокоронарном шунтировании [1, 2], которая обусловлена локальной секрецией провоспалительных интерлейкинов (IL).

По мнению некоторых авторов (2007) [3], воспалительные реакции, связанные с коронарным стентированием, характеризуются длительной (≥ 3 мес.) динамикой специфических маркеров воспаления, а стандартный режим приема антиагрегантов не влияет на выраженность воспалительных изменений, активация провоспалительных цитокинов интерлейкин-6 (IL-6) является предиктором формирования рестеноза и осложненного течения болезни [4]. Системное воспаление, по мнению ряда авторов [5], способствует переходу стабильного состояния атеросклеротической бляшки в нестабильное. Учитывая, что активированные тромбоциты синтезируют и секретируют интерлейкин-1 β (IL-1 β), становится понятным значение подавления их экспрессии для снижения системной воспалительной реакции при ишемической болезни сердца (ИБС). Тем не менее, по-прежнему не изучена связь между выраженностью антиагрегантного эффекта и активностью провоспалительных цитокинов, отсутствуют данные об их участии в поддержании агрегационной активности тромбоцитов на фоне применения антиагрегационных препаратов, неясно приводит ли целе-

вое ингибирование воспаления, в дополнение к модификации факторов риска, к снижению сердечно-сосудистых событий [6].

Имеющиеся в литературе данные о раннем возникновении и быстром прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [7, 8] позволяют предположить наличие общих патогенетических механизмов, в первую очередь, системного воспаления и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза.

Цель исследования — изучить активность провоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС, ассоциированной с СОАС, в зависимости от характера антиагрегантной терапии.

Материал и методы

Агрегацию тромбоцитов определяли по изменению светорассеяния при помощи лазерного анализатора агрегации “BIOLA” (BIOLA Ltd, Россия). Измеряли спонтанную агрегацию тромбоцитов в отсутствие индуктора (норма 1,0-1,8 отн.ед.) и индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) в концентрациях: 0,1 мкМ АДФ (норма 1,0-2,4 отн.ед.), 1 мкМ АДФ (норма 1,5-5,5 отн.ед.), 5,0 мкМ АДФ (норма 25-75%). Для определения содержания цитокинов в сыворотке крови использовали набор реактивов “ИФА-IFN-gamma” с методикой твердофазного иммуноферментного анализа. В наборе использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью IFN-gamma. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. Чувствительность теста для IL-1 β составляет 1 пг/мл, для IL-10 — 5,0 пг/мл, для IL-6 — 0,5 пг/мл. Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета программ STATISTICA Application. Результаты обработаны с приме-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметры	COAC-, n=90	COAC+, n=58
	Абсолютные цифры	Абсолютные цифры
Возраст, годы (M±SD)	54±8,8	58,2±8,2
Женщины	28	24
Мужчины	62	34
АКШ	13	14
Давность реваскуляризации, годы (M±SD)	1,62±0,5	1,4±0,5
СТЕНТ	34	14
Давность реваскуляризации, годы (M±SD)	1,3±0,5	1,5±0,5
ПИКС (ОИМ без реваскуляризации)	47	30
Стенокардия напряжения	47	34
Функциональный класс II	12	10
Функциональный класс III	5	3
Артериальная гипертензия	56	38
Сахарный диабет	17	14
Избыточная масса тела	25	21
Ожирение 1 степени	16	7
Ожирение 2 степени	5	4
ФВ >50%	81	47
ФВ <50%	9	11
Монотерапия (АСК)	34	24
Двойная терапия (АСК+клопидогрел)	13	14

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФВ — фракция выброса.

Таблица 2

Средние значения цитокинов при апноэ сна легкой степени на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии

Цитокины, единица измерения	Монотерапия, n=34		Двойная терапия, n=10		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
IL-1β, пг/мл	0,87±0,8	0,001-2,84	0,68±0,77	0,001-2,17	0,5
IL-6, пг/мл	3,99±2,63	0,36-10,9	4,43±2,68	1,61-10,23	0,6
IL-10, пг/мл	3,29±4,13	0,01-12,4	4,29±3,22	0,1-8,22	0,2

Примечание: p — достоверные различия между группами моно- и двойная антиагрегантная терапия, ДИ — доверительный интервал.

нением программы “STATISTICA 10”. Статистическую достоверность различий определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента для связанных или несвязанных переменных; в случае, если распределение отличалось от нормального, использовали Mann-Whitney U-test. При распределении данных близком к нормальному показатели представлены как M±SD, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Критическим значением уровня значимости принимали p=0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Критерии включения пациентов в исследование: стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса (ФК), коронарная реваскуляризация в течение 2 последних лет, инфаркт миокарда без коронарного вмешательства, прием антиагрегантной терапии.

До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии исключения пациентов: коронарная реваскуляризация за последние 6 мес., постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелые нарушения ритма и проводимости, острые хронические заболевания или их обострения, хронические обструктивные болезни легких; гематологические и онкологические заболевания, язвенные болезни желудка и 12-перстной кишки, хронический гепатит и циррозы; острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

С целью оценки провоспалительной активности цитокинов по уровню интерлейкинов: IL-1β, IL-6, интерлейкин-10 (IL-10) на фоне антиагрегантной терапии и ее связи с агрегацией тромбоцитов было обследовано 148 пациентов со стабильной ИБС, из которых легкая степень СОАС выявлена у 30% (n=44), среднетяжелая и тяжелая степень у 10% (n=14), пациенты без СОАС составили 60% (n=90).

Клинико-демографическая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 3

Средние значения цитокинов при апноэ сна среднетяжелой и тяжелой степени на фоне моно- и двойной антиагрегантной терапии

Цитокины, единица измерения	Монотерапия, n=10		Двойная терапия, n=4		p
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
IL-1β, пг/мл	1,83±1	0,22-2,99	0,23±0,34	0,001-0,7	0,02
IL-6, пг/мл	3,42±2,18	1,31-6,95	2,22±0,4	1,79-2,59	0,7
IL-10, пг/мл	0,82±1,46	0,1-3,99	4,08±5,06	0,1-11,12	0,1

Примечание: p — достоверные различия между группами моно- и двойной антиагрегантной терапии, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне монотерапии аспирином у пациентов с СОАС и без СОАС

Параметры	Пациенты без апноэ сна, n=77	Пациенты с наличием апноэ сна, n=44	p
Спонтанная агрегация тромбоцитов (норма 1,0-1,8 отн.ед.)			
M±SD	1,49±0,56	1,75±0,78	0,04
95% ДИ	0,71-3,3	0,99-5,1	
0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,0-2,4 отн.ед.)			
M±SD	2,35±1,03	2,77±1,38	0,05
95% ДИ	1,02-6,16	1,1-8,7	
1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,5-5,5 отн.ед.)			
M±SD	3,25±1,47	3,64±1,61	0,2
95% ДИ	1-7,05	1,05-7,6	
5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 25-75%)			
M±SD	36,28±20,64	31,69 ± 15,69	0,4
95% ДИ	10-79,5	11,6-78,9	

Примечание: p — достоверные различия между группами пациентов с апноэ и пациентами с отсутствием апноэ сна, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии

	Пациенты без апноэ сна, n=13	Пациенты с наличием апноэ сна, n=14	p
Спонтанная агрегация тромбоцитов (норма 1,0-1,8 отн.ед.)			
M±SD	1,56±0,43	1,6±0,6	0,4
95% ДИ	1,01-2,6	0,99-2,8	
0,1 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,0-2,4 отн.ед.)			
M±SD	2,03±0,62	1,99±0,67	0,4
95% ДИ	1,2-3,3	1,16-3,05	
1,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 1,5-5,5 отн.ед.)			
M±SD	2,74±1,2	2,06±1,44	0,003
95% ДИ	1,4-5,9	1,05-6,1	
5,0 мкМ АДФ-индуцированная агрегация (норма 25-75%)			
M±SD	15,6±3,5	17,32±6,19	0,1
95% ДИ	10,5-22,3	10-33,4	

Примечание: p — достоверные различия между группами пациентов с апноэ и пациентами с отсутствием апноэ сна, ДИ — доверительный интервал.

При изучении частоты распространения повышенных значений цитокинов у пациентов с СОАС было обнаружено, что повышенные значения провоспалительного цитокина IL-1β встречались втрое чаще в группе монотерапии по сравнению с группой двойной антиагрегантной терапии: 61% (n=74) случаев vs 22% (n=6) случаев, соответственно ($\chi^2=4,01$; p=0,04). Повышенные значения IL-6 встречались практически с одинаковой частотой при монотерапии: в 11% случаев (n=14) и двойной антиагрегантной терапии: в 18% слу-

чаев (n=5) ($\chi^2=0,28$; p=0,5). Значения IL-10 выше 9,1 пг/мл при моно- и двойной терапии также регистрировались у одинакового числа пациентов: 13% vs 14% ($\chi^2=0,01$; p=0,9).

Изучение активности цитокинов в зависимости от степени выраженности СОАС выявило однонаправленную динамику в виде отсутствия достоверных различий по изучаемым показателям при легкой степени СОАС как на фоне моно-, так и на фоне двойной антиагрегантной терапии (таблица 2).

В ходе исследования достоверные изменения по активности провоспалительных цитокинов и ее связи с СОАС выявлены только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями (таблица 3). При этом обращают на себя внимание более высокие значения провоспалительного цитокина IL-1 β у пациентов, находящихся на монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК), по сравнению с пациентами на фоне сочетанного приема АСК и клопидогрела ($p=0,02$). Изменения со стороны IL-6 и IL-10 характеризовались более низкими значениями последнего в группе монотерапии по сравнению с двойной антиагрегантной терапией.

Учитывая наличие более высоких значений провоспалительных цитокинов у пациентов, находящихся на монотерапии АСК, более низкий уровень противовоспалительного цитокина (IL-10) свидетельствует, по-видимому, о его компенсаторном повышении. Анализ частоты распространения гиперагрегации тромбоцитов на монотерапии АСК у пациентов с ИБС, ассоциированной СОАС (таблица 4) по сравнению с пациентами без СОАС установил преобладание более высоких значений спонтанной агрегации ($p=0,04$) и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной ($p=0,05$), что свидетельствует о менее выраженном антиагрегантном эффекте АСК у пациентов с сопутствующей СОАС по сравнению с пациентами без СОАС.

Агрегационная активность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии у пациентов с СОАС характеризовалась отсутствием различий по агрегационной активности (спонтанной и 0,1 мкМ АДФ-индуцированной) между пациентами с наличием или отсутствием СОАС, что свидетельствует о синергизме и потенцировании антиагрегантного эффекта клопидогрела и АСК (таблица 5).

Обсуждение

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют как о корреляции эффекта двойной антиагрегантной терапии с уровнем воспалительных цитокинов [9], так и отсутствии достаточного антиагрегантного эффекта [10]. Известно, что АСК проявляет свой противовоспалительный эффект через активацию противовоспалительных цитокинов, а клопидогрел — через ингибирование экспрессии маркеров воспаления [11]. Полученные в ходе исследования данные о более высоких значениях противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о недостаточном противовоспалительном эффекте монотерапии АСК по сравнению с ее комбинацией с клопидогрелом. Учитывая тот факт, что активированные тромбоциты синтезируют и секретируют IL-1 β , можно предположить, что монотерапия АСК недостаточно полно ингибирует активацию тромбоцитов, что находит свое отражение в более высоких значениях спонтанной гиперагрегации тромбоцитов. В 2007г исследования [12] показали, что присутствие “ретикулярных” тромбоцитов снижает активность терапии АСК, что связано с увеличенным

содержанием в них циклооксигеназ COX-1 и COX-2. По мнению некоторых авторов [13], биохимическая резистентность к АСК не поддается коррекции с помощью увеличения дозы АСК. Эффект же клопидогрела превосходит таковой АСК, а их комбинация имеет синергический антитромбоцитарный и противовоспалительный эффекты.

Сопутствующий СОАС предполагает односторонние с ИБС изменения активности системного воспаления и нарушений тромбоцитарного звена гемостаза [8]. Логично было ожидать менее выраженный антиагрегантный эффект у пациентов с ИБС, ассоциированной с СОАС. Как показали собственные исследования, эффект антиагрегантной терапии зависит от формы (степени) обструктивного апноэ сна. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о наличии более высоких значений провоспалительных цитокинов на фоне моноантиагрегантной терапии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС, по сравнению с легкой степенью обструкции, а также у пациентов с инфарктом миокарда, не подвергнутых коронарному вмешательству без СОАС.

Сохранение более высоких уровней IL-1 β у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС на монотерапии АСК по сравнению с уровнем цитокина на фоне двойной антиагрегантной терапии свидетельствуют о различной выраженности противовоспалительного эффекта моно- и двойной антиагрегантной терапии. Потенцирование или синергизм противовоспалительного действия сочетания АСК с клопидогрелом [14] реализуется в менее высоких значениях IL-1 β и IL-6.

Заключение

Стабильное течение ИБС, ассоциированное со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС, сопровождается более высокими уровнями провоспалительных IL-1 β и IL-6 по сравнению с пациентами без СОАС и перенесших инфаркт миокарда без коронарного вмешательства.

Сочетанное применение клопидогрела и АСК сопровождается потенцированием антиагрегантного и противовоспалительного эффектов, что отражается в более низких значениях провоспалительных цитокинов и более низкой агрегационной активностью тромбоцитов при стабильной ИБС, независимо от сопутствующего СОАС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Endothelial Dysfunction and Inflammation after Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2004;94:1420-3. doi:10.1016/j.amjcard.2004.07.146.
2. Welt F, Tso C, Edelman E, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med.* 2003;8;1:1-7. doi:10.1191/1358863x03vm462oa.
3. Caixeta AM, Brito FS Jr, Costa MA. Enhanced inflammatory response to coronary stenting marks the development of clinically relevant restenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(4):500-7. doi:10.1002/ccd.21007.
4. Arzamastsev DD, Karpenko AA, Kostyuchenko GI. Endovascular plastics and vascular inflammation, the relationship and influence on the development of lower limb arterial restenosis. *Pathology of blood circulation and heart surgery.* 2012; 16(1):51-5. (In Russ.) Арзамасцев Д.Д., Карпенко А.А., Костюченко Г.И. Эндоваскулярная пластика и сосудистое воспаление, взаимосвязь и влияние на развитие рестеноза артерий нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* Новосибирск. 2012; 16(1):51-5. doi:10.21688/1681-3472-2012-1-51-55.
5. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002;102:1135-43. doi:10.1161/hc0902.104353.
6. Hauser TH, Salastekar N, Schaefer EJ, et al. Effect of targeting inflammation with salsalate: the TINSAL-CVD randomized clinical trial on progression of coronary plaque in overweight and obese patients using statins. *JAMA Cardiol.* 2016;1:1413-23. doi:10.1001/jamacardio.2016.0605.
7. Voronin IM. Obstruction of the upper respiratory tract during sleep as a risk factor for cardiovascular diseases. *Clinical medicine.* 2001;1:4-8. (In Russ.) Воронин И.М. Обструкция верхних дыхательных путей во время сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина.* 2001;1:4-8.
8. Markin AV, Tseymakh IYa, Nagaytsev VM. The impact of CPAP therapy on the indicators of systemic inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Bulletin of modern clinical medicine.* 2014;1:5-8. (In Russ.) Маркин А.В., Цеймах И.Я., Нагайцев В.М. Влияние CPAP-терапии на показатели системного воспаления у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник современной клинической медицины.* 2014;1:5-8. doi:10.20969/VSKM.2014.7(1).1-84.
9. Pitchford SC. Novel uses for anti-platelet agents as anti-inflammatory drugs. *British J Pharmacol.* 2007;152;7:987-1002. doi:10.1038/sj.bjp.0707364.
10. Lee SH, Yang JH, Choi SH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy in patients treated with percutaneous coronary intervention for coronary chronic total occlusion. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176737. doi:10.1371/journal.pone.0176737.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(9):1751-62. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.
12. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC.* 2008;52:743-9. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.031.
13. Frolova NS, Shakhnovich RM, Kaznacheeva EM, et al. Aspirin resistance in patients with acute coronary syndrome. Part 1. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(6):40-6. (In Russ.) Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Казначеева Е.М. и др. Резистентность к аспирину у больных с острым коронарным синдромом. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):40-6.
14. Grinshtejn Yul, Kosinova AA, Grinshtejn IYu. Control of antiplatelet therapy: a crisis of confidence or the search for new solutions? *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2013;9;6:682-9. (In Russ.) Гринштейн Ю. И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;9;6:682-9. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-6-682-689.