

Значение тромбинемии у пациентов с аортальным стенозом

Н.С. Гончарова¹, О.М. Моисеева¹, Г.М. Алешина², Е.В. Шляхто¹

¹ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», Санкт-Петербург, Россия

²ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Гончарова Н.С. — к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Некоронарогенные заболевания миокарда» отдела «Кардиомиопатии»; Моисеева О.М. — д.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории «Некоронарогенные заболевания миокарда»; Алешина Г.М. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории «Общая патология»; Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, главный кардиолог Росздрава в Северо-Западном федеральном округе, з.д.н. РФ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Росмедтехнологий», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7 (812) 702-68-16. Тел./факс: +7 (812) 702-55-68. E-mail: ns.goncharova@gmail.com (Гончарова Наталья Сергеевна)

Резюме

В работе обследовано 34 пациента с неревматическим аортальным стенозом до и через 6 месяцев после протезирования аортального клапана механическим протезом типа МЕДИНЖ. Установлено, что процессы воспаления, активация тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза тесно взаимосвязаны между собой и с процессами ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с аортальным стенозом. Выявлена отрицательная корреляционная связь между регрессом гипертрофии левого желудочка после протезирования аортального клапана и тромбинемией.

Ключевые слова: аортальный стеноз, тромбин, гипертрофия миокарда, воспаление, тромбоциты.

Significance of thrombinemia in patients with aortic valve stenosis

N.S. Goncharova¹, O.M. Moiseeva¹, G.M. Aleshina², E.V. Shlyakhto¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²Research Institute of Experimental Medicine RAMS, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7 (812) 702-68-16. Phone/Fax: +7 (812) 702-55-68. E-mail: ns.goncharova@gmail.com (Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher at Scientific Laboratory of Non-coronary Heart Diseases at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

34 patients with non-rheumatic aortic valve stenosis were assessed before the aortic valve replacement and 6 month after the operation. It was found out that inflammation, thrombocytes and coagulation activation tightly interacted with each other and with left ventricular remodeling. There is a negative correlation between left ventricular hypertrophy regression and thrombin level in plasma.

Key words: aortic stenosis, thrombin, myocardial hypertrophy, inflammation, thrombocytes.

Статья поступила в редакцию: 12.10.09. и принята к печати: 16.10.09.

Введение

В настоящее время доказанным фактом является активация свертывающей системы у пациентов с клапанными пороками сердца, ключевым звеном которой служит тромбин [1–3]. Тромбин относится к сериновым протеиназам, с участием которого активируются факторы V, VIII, XI, XIII коагуляционного каскада, клетки крови и сосудистой стенки, а фибриноген превращается в фибрин. Наряду с этим, тромбин активирует естественные антикоагулянты — протеин C, S и фибринолитическую систему. Кроме того, на экспериментальном материале продемонстрированы так называемые плейотропные свойства тромбина: его участие в воспалительных реакциях, модуляции сосудистого тонуса, репаративных процессах и неоангиогенезе [4–7]. Наиболее изученным из плейотропных эффектов

тромбина до последнего времени считалось его участие в процессах воспаления и регенерации ткани в качестве провоспалительного фактора [8–9]. Однако существуют данные о влиянии тромбина на процессы гипертрофии миокарда, которые реализуются как путем прямого его воздействия на кардиомиоциты и фибробласты, так и опосредованно через систему ауто/паракринной регуляции клеток, входящих в состав сердца [7, 10]. По-прежнему остается неясным, существует ли связь между уровнем тромбинемии и тяжестью гипертрофии миокарда в условиях гемодинамической перегрузки миокарда.

Цель исследования

Цель настоящего исследования — оценить динамику тромбинемии у пациентов с неревматическим

аортальным стенозом (АС) до и после протезирования аортального клапана (ПАК) и установить связь между уровнем тромбинемии и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

Материалы и методы

Клиническая характеристика пациентов

Обследовано 34 пациента с изолированным неревматическим АС, клиничко-демографическая характеристика которых представлена в таблице 1.

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

Группы Показатели	АС n = 34
Возраст, (годы)	60,6 ± 1,6
женщины : мужчины	12 : 22
Дегенеративный кальциноз АК, %	64,7
Двустворчатый АК, %	35,3
Индекс массы тела, кг/м ²	25,3 ± 0,7
Курение, %	23,5
Фибрилляция предсердий, %	25,9
ХСН II ФК, %	29,4
ХСН III ФК, %	64,7
ХСН IV ФК, %	5,9
Сопутствующие заболевания:	
Артериальная гипертензия, %	73,5
ИБС, %	35,2

Примечание: АС — аортальный стеноз; АК — аортальный клапан; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

При включении в исследование использовались следующие критерии:

- наличие изолированного гемодинамически значимого АС;
- возраст старше 18 лет и моложе 70 лет;
- отсутствие ревматической болезни, инфекционного эндокардита или другого специфического воспалительного поражения клапанного аппарата;
- отсутствие острых или обострения хронических воспалительных заболеваний на момент обследования;
- отсутствие печеночной, почечной недостаточности, патологии эндокринной системы;
- отсутствие терапии дезагрегантами и антикоагулянтами на момент обследования до операции.

Этиология порока была верифицирована на основании результатов гистологического исследования интраоперационно полученного материала. Среди пациентов с АС преобладали больные (64,7 %) со склеродегенеративным кальцинозом аортального клапана (АК), имеющего три створки, остальные 35,3 % составляли пациенты с кальцинозом двустворчатого АК (табл. 1). У 35,2 % пациентов выявлено гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, по поводу которого выполнена сочетанная операция — шунтирование коронарных артерий.

Через 6 месяцев после протезирования клапанов повторно было обследовано 24 пациента. Всем пациентам в аортальную позицию в зависимости от диаметра фиброзного кольца АК были имплантированы механи-

ческие протезы типа МЕДИНЖ размером от 21 до 27 мм (в среднем 22,8 ± 0,3 мм). Градиент давления на протезе АК в среднем составил 23,7 ± 1,5 мм рт. ст. Пациенты которым было выполнено протезирование биопротеза АК, не обследовались повторно, так как гемодинамические характеристики биопротеза существенно отличаются от механического протеза клапана сердца.

Инструментально-лабораторные методы

Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) проводилось на аппарате VINGMED, System Five («General Electric», США) в М-модальном, двухмерном и доплерографическом режиме по стандартному протоколу. Фракцию выброса оценивали с помощью метода Simpson. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux (1977) и индексировали к площади поверхности тела [11].

Для определения уровня фрагментов протромбина 1+2 использовали плазму пациентов, хранившуюся при t = -70°C до проведения исследования. Содержание фрагментов протромбина 1+2 оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора Dab Behring (Германия). Для фрагментов протромбина 1+2 вариабельность оценки в параллельных пробах составляла 6,5 %. Чувствительность метода — 20–1200 нг/мл. Содержание фрагментов протромбина 1+2 в сыворотке крови выражали в нг/мл.

Функциональную активность тромбоцитов оценивали путем определения концентрации Р-селектина в плазме крови, стабилизированной 3,8 % цитратом натрия в соотношении 1:9. Забор венозной крови осуществлялся свободным током без пережатия кубитальной вены в утреннее время с 8:30 до 9:00, натощак. Содержание Р-селектина оценивали иммуноферментным методом с помощью стандартного набора (Bender Med System Германия). Для Р-селектина вариабельность оценки параллельных пробах составляла 5,7 %. Чувствительность метода менее 1,3 нг/мл. Содержание Р-селектина в плазме крови выражали в нг/мл.

Уровень С-реактивного белка (СРБ) определяли ультрочувствительным иммунотурбидиметрическим методом.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проведена с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического (М), средней арифметической ошибки (m) и количества признаков в группе (n). Критерии значимости статистических методов устанавливали на уровне p = 0,05 (5 %). Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический ранговый критерий Спирмена. Определение достоверности различий в парных выборках осуществлялось с помощью t-теста. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления взаимосвязей между качественными показателями был использован χ².

ДАННЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ДО ОПЕРАЦИИ И ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Период обследования Показатели	До операции n = 34	После операции n = 24
Левое предсердие, мм	43,9 ± 0,9	42,5 ± 0,9
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	50,7 ± 0,8	51,3 ± 1,0
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	34,2 ± 0,3	34,7 ± 1,04
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	14,4 ± 0,4	12,4 ± 0,3**
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12,9 ± 0,3	11,6 ± 0,3**
Фракция выброса, Simpson, %	63,1 ± 1,8	64,5 ± 1,3
Градиент на аортальном клапане, мм рт. ст.	110 ± 4,5	23,7 ± 1,5**
Аортальная регургитация, степень	-	-
Митральная регургитация, степень	-	-
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	31,2 ± 2,3	22,9 ± 1,9**
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	199,9 ± 8,1	158,2 ± 5,6**
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,54 ± 0,02	0,46 ± 0,08**

Примечание: ЛЖ — левый желудочек; достоверность различий показателей до и после операции: ** — $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с АС отмечено увеличение ИММЛЖ $199,9 \pm 8,1$ г/м² и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) $0,55 \pm 0,02$, что характерно для концентрической ГЛЖ (табл. 2). Такой тип ремоделирования ЛЖ выявлен у 92 % пациентов. Концентрический тип ГЛЖ чаще регистрировался у пациентов с сопутствующей АГ ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,03$). Высокий градиент давления на АК ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) вели к формированию более выраженной ГЛЖ (ММЛЖ $372,8 \pm 15,3$ г у больных с АГ и $300,7 \pm 28,8$ г без АГ; $p = 0,03$).

Формирование АС сопряжено с активацией клеток крови и развитием воспалительных реакций, о чем свидетельствует повышение уровня СРБ [12]. До операции концентрация СРБ в сыворотке крови больных АС была умеренно повышена ($3,6 \pm 0,42$ г/л). Степень повышения определялась тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($2,2 \pm 0,3$ г/л при II функциональном классе (ФК); $3,9 \pm 0,5$ г/л при III ФК; $7,7 \pm 4,5$ г/л при IV ФК; $p = 0,02$) и степенью легочной гипертензии ($r = 0,47$ при СРБ $> 3,0$ г/л; $p < 0,01$). На активацию тромбоцитарного звена гемостаза у больных АС указывало незначительное повышение уровня растворимого Р-селектина: $97,7 \pm 9,7$ нг/мл при норме 70–93 нг/мл. Концентрация Р-селектина была наибольшей у пациентов со склеродегенеративным кальцинозом АК ($118 \pm 12,2$ нг/мл у пациентов с АК с тремя полулуниями против $64,4 \pm 10,3$ нг/мл у больных с двустворчатый АК; $p < 0,01$). Установлена связь между повышенным уровнем СРБ и увеличением концентрации Р-селектина ($119,7 \pm 16,4$ нг/мл при СРБ $> 3,0$ мг/л и $77,1 \pm 8,2$ нг/мл при СРБ $< 3,0$ мг/л; $p = 0,02$) (рис. 1). Кроме того, отмечена тенденция к более высокой концентрации Р-селектина у больных с легочной гипертензией, которая, как известно, усугубляет тяжесть гемодинамических расстройств и ХСН (при давлении в легочной артерии более 30 мм рт. ст. — $121,3 \pm 16,6$ и $82,3 \pm 11,5$ нг/мл; $p = 0,05$).

Повышение функциональной активности клеток крови, воспаление и эндотелиальная дисфункция создают предпосылки для активации коагуляционного звена

Рисунок 1. Зависимость концентрации Р-селектина в плазме крови от уровня С-реактивного белка у пациентов с аортальным стенозом до операции

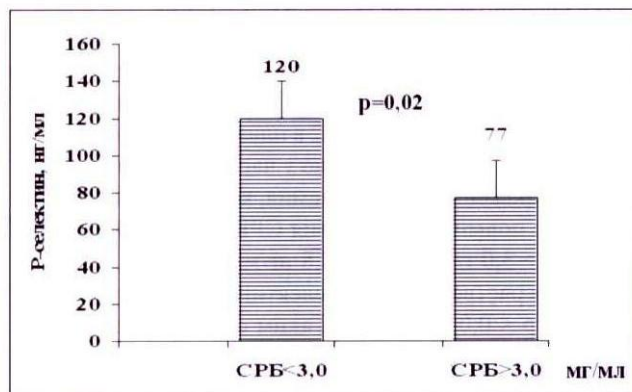
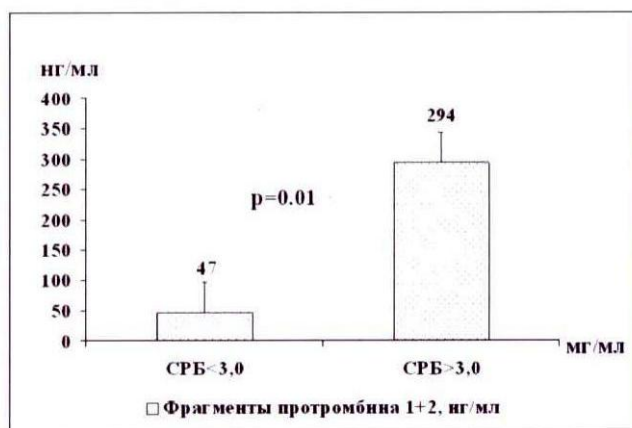


Рисунок 2. Зависимость уровня фрагментов протромбина 1+2 в плазме крови от концентрации С-реактивного белка у пациентов с аортальным стенозом после операции протезирования аортального клапана



гемостаза. У пациентов с АС отмечено увеличение содержания фрагментов протромбина 1+2 в плазме крови: $572,1 \pm 77,1$ нг/мл при норме 69–220 нг/мл, причем максимальных значений оно достигало в группе больных с уровнем СРБ более 3,0 мг/л ($765,9 \pm 130,4$ нг/мл при СРБ

> 3,0 мг/л против $440,8 \pm 84,6$ нг/мл; $p = 0,04$) (рис. 2). Декомпенсация АС сопровождалась повышением содержания фрагментов протромбина 1+2, у пациентов с дилатацией левого желудочка (КДРЛЖ $r = 0,53$; $p < 0,01$) и легочной гипертензией ($732,6 \pm 143,7$ против $461,1 \pm 81,6$ нг/мл при нормальном давлении в легочной артерии; $p = 0,08$).

Через 6 месяцев после операции отмечено значительное снижение ИММЛЖ ($158,2 \pm 5,6$ против $199,9 \pm 8,1$ г/м² до операции; $p < 0,01$) в основном за счет уменьшения ОТС ЛЖ ($0,46 \pm 0,08$ против $0,54 \pm 0,02$ до операции; $p < 0,01$) (табл. 2). Основное влияние на регресс ГЛЖ оказывала степень исходной гипертрофии ($r = 0,77$; $p < 0,01$) и наличие сопутствующей АГ (ИММЛЖ $169,2 \pm 19,2$ г/м² при наличии АГ и $141,7 \pm 36,8$ г/м² без АГ; $p = 0,03$), а не размер имплантированного протеза, что совпадает с данными P.R. Sensky et al. (2003).

Следует отметить, что содержание СРБ в послеоперационном периоде существенно не изменилось. Более того, выявлено, что снижение регресса ИММЛЖ после ПАК было ассоциировано с повышенной концентрацией СРБ в сыворотке крови ($r = -0,47$; $p = 0,02$).

В связи с наличием механического протеза отмечена тенденция к повышению уровня P-селектина после операции. На фоне терапии варфарином концентрация фрагментов протромбина 1+2 в плазме крови значительно снизилась (табл. 3). Однако у части пациентов сохранялась выраженная тромбинемия, которая была ассоциирована с повышением уровня СРБ ($294,3 \pm 49,8$ нг/мл при СРБ > 3,0 г/л и $46,5 \pm 8,8$ нг/мл при СРБ < 3,0 г/л; $p < 0,01$) и растворимого P-селектина в сыворотке крови ($r = 0,55$; $p < 0,01$) (рис. 2). Таким образом, на примере больных с неревматическим АС подтверждена тесная связь процессов воспаления, активации тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза [2, 21].

Таблица 3

ДАнные лабораторных исследований у ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Группы Показатели	До операции n = 34	После операции n = 24
Гемоглобин, г/л	$143,1 \pm 2,9$	$138,1 \pm 2,9$
Эритроциты* 10^9 /л	$4,53 \pm 0,07$	$4,5 \pm 0,09$
Лейкоциты* 10^9 /л	$6,2 \pm 0,24$	$5,7 \pm 0,25$
Тромбоциты* 10^9 /л	$193,7 \pm 7,2$	$196,2 \pm 8,9$
Гематокрит, %	$0,39 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,01$
P-селектин, нг/мл	$97,7 \pm 9,7$	$123,0 \pm 11,7$
Холестерин, ммоль/л	$5,4 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,2$
СРБ, мг/л	$3,5 \pm 0,42$	$3,8 \pm 0,35$
Фрагменты протромбина 1+2, нг/мл	$572,1 \pm 77,1$	$189,6 \pm 40,02^{**}$

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; достоверность различий показателей до и после операции: ** — $p < 0,01$.

Высокое содержание фрагментов протромбина 1+2 ($r = -0,56$; $p < 0,01$) и P-селектина ($r = -0,46$; $p = 0,03$), продемонстрированное в настоящей работе, было ассоциировано со снижением темпов регресса ИММЛЖ после операции. Известно, что тромбин является мощ-

ным агонистом гипертрофического роста и принимает активное участие в процессах ремоделирования сосудов и миокарда [7, 10, 15–16].

Действие тромбина реализуется через специфические рецепторы, активируемые протеазами (PAR) [5, 7, 15, 23]. PAR входят в семью G-белок-связанных рецепторов, через которую также реализуются тканевые эффекты ренин-ангиотензиновой и симпат-адреналовой систем. Тромбин действует преимущественно через PAR–1 и PAR–4. PAR–1 экспрессируется большинством клеток организма, включая тромбоциты, лейкоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и кардиомиоциты. Тромбин стимулирует пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, синтез ростовых факторов, образование и высвобождение матриксных белков и матриксных металлопротеиназ [7]. Длительная активация PAR–1 ассоциирована с серией морфологических и молекулярных изменений, характерных для гипертрофии кардиомиоцитов. PAR–1 агонисты увеличивают содержание белка и размер клетки, усиливают организацию саркомеров и индуцируют раннюю немедленную генную экспрессию. Активация PAR–1 сердечных фибробластов стимулирует их пролиферативную активность [24–25], а также ведет к развитию морфологически и функционально различных форм гипертрофии миокарда [26]. Кроме того, тромбин обладает мощным проагрегантным и провоспалительным действием. Он индуцирует высвобождение P-селектина из эндотелиальных клеток и тромбоцитов путем активации PAR–1. Активация PAR связана с секрецией провоспалительного цитокина интерлейкина-6, который индуцирует синтез СРБ в печени [19–20].

Большинство пациентов после ПАК (67 %) имели целевые значения МНО 2,0–3,0 на фоне регулярной терапии оральными антикоагулянтами. Однако содержание фрагментов протромбина 1+2 в плазме крови у пациентов с целевым уровнем МНО (2,0–3,0) было повышено ($119 \pm 21,1$ нг/л), что может указывать на неадекватную гипокоагуляцию в условиях активации тромбоцитарного звена гемостаза и воспалительных реакций.

Таким образом, тромбинемия может оказывать негативное влияние на процессы регресса гипертрофии миокарда у пациентов с АС в послеоперационном периоде, а также способствовать увеличению риска тромботических осложнений. Поэтому жесткий контроль антикоагулянтной терапии с достижением стабильных целевых значений гипокоагуляции чрезвычайно важен у пациентов с протезированным клапаном сердца. Однако ограниченное число пациентов в исследуемой выборке диктует необходимость дальнейших исследований, подтверждающих наличие связи тромбинемии и ГЛЖ у пациентов с АС.

Литература

1. Вавилова Т.В., Головина О.Г., Зайнулина М.С. и др. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний / Под ред. Н.Н. Петрищева, Л.П. Папаян. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 1999. — 121 с.: ил.
2. Goldsmith I.R., Blann A.D., Patel R.L., Lip G.Y. Plasma fibrinogen, soluble P-selectin, and von Willebrand factor in aortic valve disease:

evidence for abnormal haemorrhology, platelet activation, and endothelial dysfunction // *Heart*. — 2000. — Vol. 83, № 5. — P. 577–578.

3. Ghaisas N.K., Foley J.B., O'Briain D.S. et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36, № 7. — P. 2257–2262.

4. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. // Под ред. Ю.В. Наточина. — СПб.: «Невский Диалект», 2000. — 448 с.: ил.

5. Patterson C., Stouffer G., Madamanchi N., Runge M. New Tricks for old dogs: nonthrombotic effects of thrombin in vessel wall biology // *Circ. Res.* — 2001. — Vol. 88, № 10. — P. 987–997.

6. Major C.D., Santulli R.J., Derian C.K., Andrade-Gordon P. Extracellular mediators in atherosclerosis and thrombosis lessons from thrombin receptor knockout mice // *Arterioscler. thromb. vasc. biol.* — 2003. — Vol. 23, № 6. — P. 931–939.

7. Steinberg S.F. The cardiovascular actions of protease-activated receptors // *Mol. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 67, № 1. — P. 2–11.

8. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 184 с.

9. Esmo C., Fukudome K., Mather T. et al. Inflammation, sepsis, and coagulation // *Haematologica*. — 1999. — Vol. 84, № 3. — P. 254–259.

10. Sabri A., Muske G., Zhang H. et al. Signaling properties and functions of two distinct cardiomyocyte protease-activated receptors // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86, № 10. — P. 1054–1061.

11. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method // *Circulation*. — 1977. — Vol. 55, № 4. — P. 613–618.

12. Skowasch D., Schrempf S., Preusse C. et al. Tissue resident C reactive protein in degenerative aortic valves: correlation with serum C reactive protein concentrations and modification by statins // *Heart*. — 2006. — Vol. 92, № 4. — P. 495–498.

13. Sensky P., Loubani M., Keal R. et al. Does the type of prosthesis influence early left ventricular mass regression after aortic valve replacement? Assessment with magnetic resonance imaging // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 146, № 4. — P. 746.

14. Sharma U., Barenbrug P., Pokharel S. et al. Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis // *Ann. Thorac. Surg.* — 2004. — Vol. 78, № 1. — P. 90–95.

15. Raza S.L., Nehring L.C., Shapiro S.D., Cornelius L.A. Proteinase-activated receptor-1 regulation of macrophage elastase (MMP-12) secretion by serine proteinases // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 52. — P. 41243–41250.

16. Levi M., van der Poll T., Büller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. Review: current perspective // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 22. — P. 2698–2704.

17. Gibbs C.R., Blann A.D., Robert D.S., Lip G.Y. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and β -blocker therapy // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103, № 13. — P. 1746–1751.

18. Celi A., Pellegrini G., Lorenzet R. et al. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 1994. — Vol. 91, № 19. — P. 8767–8771.

19. Szmítko P.E., Wang C.-H., Weisel R.D. et al. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation. Part II // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 17. — P. 2041–2048.

20. Cleator J.H., Zhu W.Q., Vaughan D.E. et al. Differential regulation of endothelial exocytosis of P-selectin and von Willebrand factor by protease-activated receptors and cAMP // *Blood*. — 2006. — Vol. 107, № 7. — P. 2736–2744.

21. Струкова С.М. Роль тромбоцитов и сериновых протеаз в сопряжении свертывающей системы крови и воспаления // *Биохимия (Москва)*. — 2004. — Вып. 69, № 10. — С. 1067–1081.

22. Moshal K., Tyagi N., Henderson B., Ovechkin A. Protease-activated receptor and endothelial-myocyte uncoupling in chronic heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2005. — Vol. 288, № 6. — P. 2770–2777.

23. Opie L.H. Cellular basis for therapeutic choices in heart failure // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110, № 17. — P. 2559–2561.

24. Ossovskaya V.S., Bunnett N.W. Protease-activated receptors: Contribution to physiology and disease // *Physiol. Rev.* — 2004. — Vol. 84, № 2. — P. 579–621.

25. Sabri A., Short J., Guo J., Steinberg S.F. Protease-activated receptor-1-mediated DNA synthesis in cardiac fibroblast is via epidermal growth factor receptor transactivation: distinct PAR-1 signaling pathways in cardiac fibroblasts and cardiomyocytes // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 91, № 6. — P. 532–539.

26. Jiang T., Kuznetsov V., Pak E. et al. Thrombin receptor actions in neonatal rat ventricular myocytes // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 78, № 4. — P. 553–563.