



## Ретикулярные тромбоциты – новый фактор риска атеротромбоза?

С.Г. Хаспекова, ORCID: 0000-0003-2906-9485, svkh@list.ru

О.Н. Шустова, ORCID: 0000-0002-0822-3941, vesta21@yandex.ru

В.В. Бодрова, ORCID: 0000-0001-6984-1682, malysheva-valeri@mail.ru

А.В. Мазуров<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0003-4470-0124, avmazurov@list.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

### Резюме

В обзоре рассмотрены свойства ретикулярных тромбоцитов (РТ) и показано, как вариации их содержания могут влиять на активность тромбоцитов, действие антитромбоцитарных препаратов и частоту тромбозов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). РТ представляют собой минорную фракцию тромбоцитов, содержащих остаточную РНК из мегакариоцитов. Тромбоциты не имеют ядра и не синтезируют РНК *de novo*, а РНК мегакариоцитарного происхождения разрушается в процессе их циркуляции в кровотоке. В связи с этим РНК содержит только недавно образовавшиеся, «молодые» тромбоциты. РТ определяют по окраске РНК специфическими флуоресцентными красителями с помощью проточной цитофлуориметрии или используя стандартные протоколы в современных проточных гематологических анализаторах. Содержание в крови РТ отражает уровень тромбоцитопоэза в костном мозге. У здоровых лиц, в зависимости от способа определения, РТ составляют в среднем от 3 до 10% всех циркулирующих тромбоцитов. Абсолютное количество и/или процентное содержание РТ изменяется при гематологических патологиях, ассоциированных с изменениями продуктивных свойств мегакариоцитов. Измерения РТ у больных с ССЗ показали, что их содержание повышено у больных с острым коронарным синдромом. РТ крупнее и функционально более активны, чем неретикулярные формы. Они чаще включаются в состав агрегатов и содержат больше внутриклеточных гранул. Увеличение количества РТ в кровотоке коррелирует с увеличением среднего размера и функциональной активности в общей популяции тромбоцитов. Повышенное содержание РТ у больных с ССЗ снижает антиагрегационное действие аспирина и антагонистов P2Y<sub>12</sub> рецепторов АДФ и увеличивает риск атеротромботических событий.

**Ключевые слова:** тромбоциты, ретикулярные тромбоциты, антитромбоцитарные препараты, атеротромбоз, сердечно-сосудистые заболевания

**Благодарности:** Работа поддержана грантом РФФИ №20-015-00246.

**Для цитирования:** Хаспекова С.Г., Шустова О.Н., Бодрова В.В., Мазуров А.В. Ретикулярные тромбоциты – новый фактор риска атеротромбоза? *Атеротромбоз*. 2021;11(1):144–156. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Reticulated platelets – a new risk factor of atherothrombosis?

Svetlana G. Khaspekova, ORCID: 0000-0003-2906-9485, svkh@list.ru

Olga N. Shustova, ORCID: 0000-0002-0822-3941, vesta21@yandex.ru

Valeriia V. Bodrova, ORCID: 0000-0001-6984-1682, malysheva-valeri@mail.ru

Alexey V. Mazurov<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0003-4470-0124, avmazurov@list.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

### Abstract

In this review we described the properties of reticulated platelets (RP) and showed how variations of their content might influence platelet activity, efficacy of antiplatelet drugs and the rate of thrombotic events in patients with cardiovascular diseases. RP represent a minor platelet fraction containing residual RNA from megakaryocytes. Platelets have no nucleus and do not synthesize RNA *de novo*, and RNA of megakaryocytic origin is destroyed during their circulation. That is why only recently produced “young” platelets contain RNA. In healthy donors RP are identified by staining with the RNA specific fluorescent dyes by flow cytofluorimetry or using standard protocols in modern flow haematological analyzers. RP content in blood reflects the level of thrombocytopoiesis in the bone marrow. RP on average amounted from 3 to 10% of all platelets in the circulation depending on the method applied for their determination. RP absolute amount and/or their percentage is changed in haematological diseases associated with the alterations of megakaryocyte productive properties. RP measurements in patients with cardiovascular diseases have shown that their content is increased in acute coronary syndrome

patients. RP are larger and functionally more active in comparison with not reticulated forms. They more frequently incorporate into the platelet aggregates and contain more intracellular granules. Increase of RT content in the circulation correlates with the increase of the average size and functional activity in the whole platelet population. High RP content in patients with cardiovascular diseases reduces antiaggregative effects of aspirin and P2Y<sub>12</sub> ADP receptor antagonists and increases the risk of atherothrombotic events.

**Keywords:** platelets, reticulated platelets, antiplatelet drugs, atherothrombosis, cardiovascular diseases

**Acknowledgements:** This work was supported by RFBR grant №20-015-00246.

**For citation:** Khaspekova S.G., Shustova O.N., Bodrova V.V., Mazurov A.V. Reticulated platelets – a new risk factor of atherothrombosis? *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(1):144–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-144-156>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты – это безъядерные форменные элементы крови, которые инициируют остановку кровотечения (гемостаз) при нарушении целостности сосудов и внутрисосудистое тромбообразование при патологическом повреждении сосудистой стенки, чаще всего вследствие разрушения атеросклеротической бляшки (атеротромбоз). Тромбоциты продуцируются мегакариоцитами костного мозга, циркулируют в кровотоке 7–10 дней и затем разрушаются макрофагами селезенки и/или печени. Ретикулярными, или незрелыми (immature), называют молодые формы тромбоцитов, которые определяют по наличию в них остаточной РНК из мегакариоцитов. Тромбоциты не имеют ядра и не синтезируют РНК *de novo*, а РНК мегакариоцитарного происхождения разрушается в процессе их циркуляции в кровотоке. Поэтому зрелые и старые формы тромбоцитов РНК не содержат. Количество РНК-содержащих форм тромбоцитов в кровотоке отражает уровень продукции тромбоцитов (тромбоцитопоез) мегакариоцитами костного мозга. Название ретикулярные тромбоциты (РТ) возникло по аналогии с ретикулоцитами – содержащими РНК молодыми формами эритроцитов. В безъядерные эритроциты РНК также попадает из их предшественников в костном мозге (см. обзоры [1–3]).

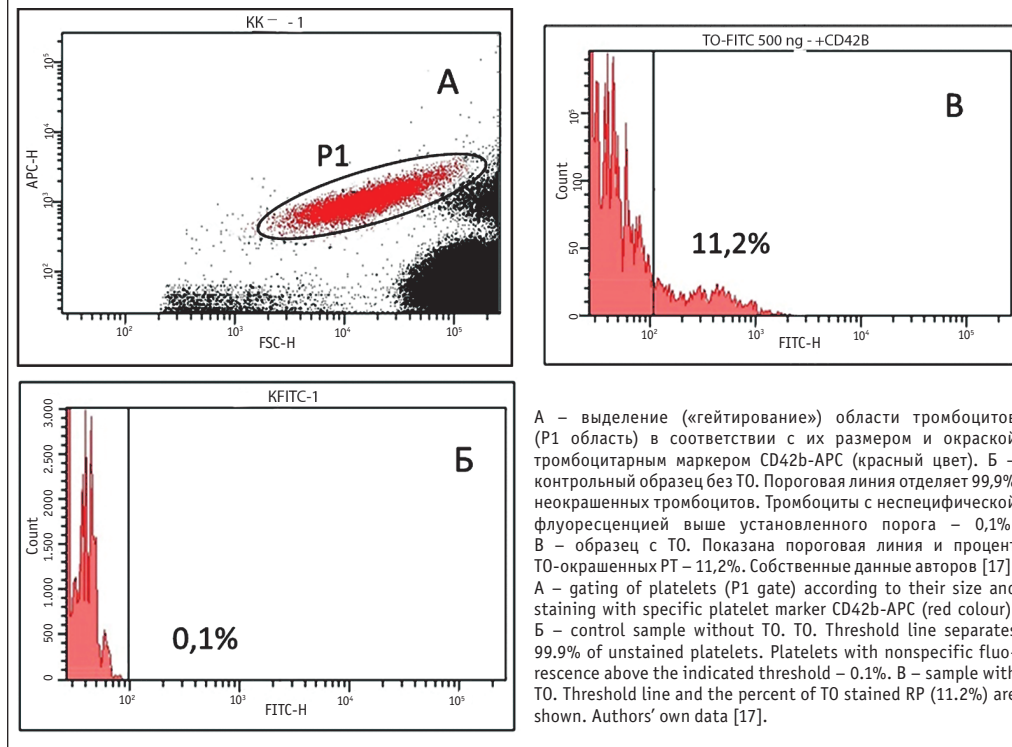
В настоящем обзоре рассмотрены морфологические и функциональные свойства РТ и то, как вариации их содержания влияют на активность тромбоцитов в общей

популяции, эффективность действия антиромбоцитарных препаратов и риск тромботических событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕТИКУЛЯРНЫХ ТРОМБОЦИТОВ И ИХ КОЛИЧЕСТВО В КРОВОТОКЕ

РТ были впервые описаны в 1969 г. М. Ingram и А. Соopersmith [4]. В экспериментах на собаках эти авторы обнаружили, что после острой кровопотери в периферической крови животных выявляется новый тип тромбоцитов. Эти тромбоциты окрашивались гистологическим красителем метиленовым синим, ранее используемым для выявления незрелых эритроцитов – ретикулоцитов. Основной причиной такой окраски было наличие в этих формах тромбоцитов, так же как и в ретикулоцитах, структур, содержащих РНК, которые образовывали грубую нерегулярную сетку, или ретикулум. Впоследствии для окраски РТ (как и ретикулоцитов) стали применять более специфичный для нуклеиновых кислот флуоресцентный краситель тиазоловый оранжевый (ТО). Для тромбоцитов такой подход был впервые применен в 1990 г. J. Kienast и G. Schmitz [5]. Тромбоциты в цельной крови обрабатывали ТО и с помощью проточной цитофлуориметрии определяли содержание ТО положительных, т.е. содержащих РНК, ретикулярных форм в общей популяции тромбоцитов. С помощью этого подхода было показано, что абсолютное

**РИСУНОК 1. Определение РТ в цельной крови здорового добровольца по их окраске тиазоловым оранжевым (ТО). Проточная цитофлуориметрия**  
**FIGURE 1. RP detection by their staining with thiazole orange (TO) in the whole blood of healthy volunteers. Flow cytometry**



A – выделение («гейтирование») области тромбоцитов (P1 область) в соответствии с их размером и окраской тромбоцитарным маркером CD42b-APC (красный цвет). Б – контрольный образец без ТО. Пороговая линия отделяет 99,9% неокрашенных тромбоцитов. Тромбоциты с неспецифической флуоресценцией выше установленного порога – 0,1%. В – образец с ТО. Показана пороговая линия и процент ТО-окрашенных РТ – 11,2%. Собственные данные авторов [17].

A – gating of platelets (P1 gate) according to their size and staining with specific platelet marker CD42b-APC (red colour). Б – control sample without TO. TO. Threshold line separates 99.9% of unstained platelets. Platelets with nonspecific fluorescence above the indicated threshold – 0.1%. В – sample with TO. Threshold line and the percent of TO stained RP (11.2%) are shown. Authors' own data [17].

количество РТ резко снижается у больных с угнетенным мегакариоцитарным ростом костного мозга, (например, при апластической анемии), хотя их процентное содержание существенно не менялось. В то же время у больных с иммунной тромбоцитопенией и компенсаторно увеличенным количеством мегакариоцитов процентное содержание РТ повышалось, хотя их абсолютное количество несколько снижалось вследствие выраженной тромбоцитопении, обусловленной повышенным разрушением сенсibiliзованных аутоантителами тромбоцитов. Эти результаты, неоднократно подтвержденные впоследствии другими авторами [6–8], продемонстрировали, что содержание РТ (абсолютное

и/или процентное) является отражением интенсивности тромбоцитопоэза в костном мозге.

Определение РТ с помощью проточной цитофлуориметрии по их окраске ТО по-прежнему часто используется как в исследовательских, так и в клинических работах. Пример такого определения представлен на рис. 1. При анализе в проточном цитофлуориметре тромбоциты в цельной крови сначала выявляют («гейтируют») антителами против специфических маркеров – чаще всего против гликопротеина (ГП) Ib (CD42b), как в представленном примере, или против ГП IIb (CD41), а затем определяют процент РТ, сравнивая гистограммы флуоресценции тромбоцитов, обработанных

и необработанных ТО. При необходимости абсолютное количество РТ можно легко рассчитать, зная общее количество тромбоцитов. У здоровых доноров процентное содержание РТ, измеряемых с помощью такого подхода, в среднем составляет 8–10% с достаточно большими разбросами от 2–3% до 15–20% [1, 5, 6, 9, 10].

В современных проточных гематологических анализаторах (Sysmex, Abbott и некоторые других производителей) существует функция автоматического определения РНК-содержащих тромбоцитов с использованием несколько других, отличных от ТО красителей (например, полиметин (polymethine) и оксазин (oxazine) в анализаторах Sysmex) и их параллельным выделением по увеличенному размеру (размер РТ – подробно см. ниже), определяемому по интенсивности светорассеивания [1–3]. Определяемая таким способом фракция тромбоцитов получила название незрелых (immature). Процент незрелых тромбоцитов, определяемых в этих анализаторах, у здоровых лиц составляет 2–4%, т.е. ниже, чем процент РТ, определяемых по окраске ТО в классических проточных цитофлуориметрах – 8–10% (см. выше). Эти различия обусловлены как применением разных красителей, так и стратегиями «гейтирования» окрашенных тромбоцитов. В частности, в автоматических проточных анализаторах при подсчете учитываются не все окрашенные РНК-специфическими красителями тромбоциты, а только те, которые имеют крупный размер в соответствии с показателем светорассеивания.

В дальнейшем для упрощения терминологии термин РТ будет использован для обозначения как РНК-содержащих тромбоцитов, определяемых с помощью окраски ТО в проточных цитофлуориметрах, так и незрелых тромбоцитов, подсчитываемых автоматически в проточных гематологических анализаторах, с использованием других красителей и специально настроенного «гейтирования».

## СВОЙСТВА РЕТИКУЛЯРНЫХ ТРОМБОЦИТОВ

Время жизни РТ, а точнее время потери ими РНК и способности окрашиваться ТО, измеряли в экспериментах на животных, используя подход с двойным мечением тромбоцитов – однократно *in vivo* с помощью биотина и затем *in vitro* с помощью ТО в последовательно отбираемых образцах крови [11, 12]. Время жизни РТ оценивали по исчезновению тромбоцитов, меченных ТО, и биотином (все РТ сразу после введения биотина *in vivo*) и/или по восстановлению до исходного уровня тромбоцитов, меченных ТО, но не меченных биотином (исходный уровень – все ТО-меченные тромбоциты до введения биотина *in vivo*). Оказалось, что в крови мыши РТ существуют 1,5–2,0 сут при среднем времени жизни тромбоцитов 4–5 сут [11], а в крови собак – менее 12–24 ч [12] при среднем времени жизни тромбоцитов около 6 сут [13]. Кроме расчета времени жизни РТ эти эксперименты напрямую доказали, что РНК-содержащие тромбоциты представляют их молодые формы, недавно поступившие в кровь из костного мозга. Аппроксимируя данные, полученные на крупных млекопитающих, т.е. на собаках, на организм человека, мы можем предположить, что в крови здоровых доноров при среднем времени жизни тромбоцитов 7–10 суток РТ теряют РНК, т.е. становятся неретикулярными, в течение 1–2 сут.

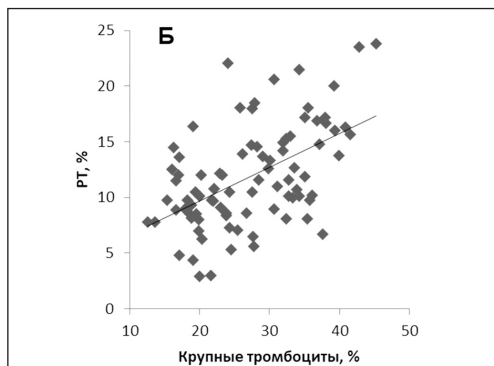
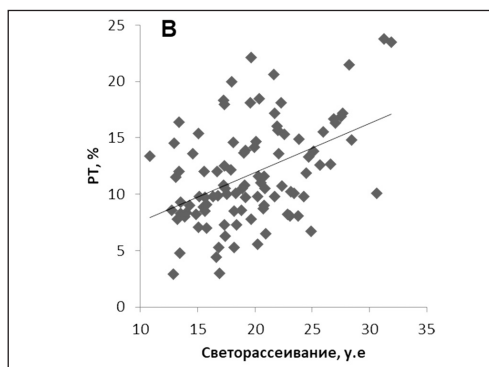
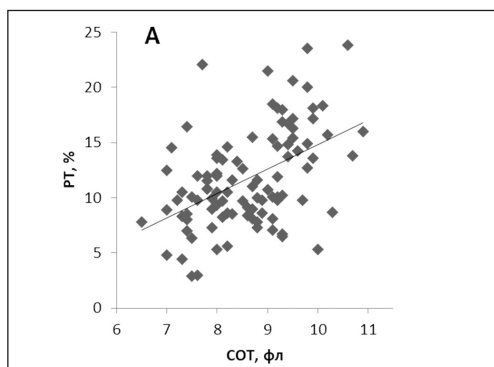
РТ в среднем имеют более крупный размер, чем неРТ, что было неоднократно продемонстрировано с помощью проточной цитофлуориметрии [10, 14, 15] и электронной микроскопии [16]. В нашем собственном исследовании мы подтвердили эти данные, показав, что у здоровых доноров при сравнительном цитофлуориметрическом анализе крупных и мелких тромбоцитов (разделение пополам по показателю прямого светорассеивания) до 90% РТ содержится в субпопуляции крупных тромбоцитов [17].

Повышение процентного содержания минорной фракции РТ ассоциировано с увеличением среднего размера тромбоцитов во всей популяции. В работе S. Gutihonda et al. [10] в группе здоровых добровольцев было обнаружено, что средний объем тромбоцитов (COT или MPV – mean platelet volume) повышен в верхнем тертиле при разделении обследуемых по уровню РТ. Корреляции между РТ и COT были также продемонстрированы в нескольких работах, выполненных на разных группах больных с сердечно-сосудистыми патологиями [9, 18–21]. В нашем исследовании мы выявили прямую взаимосвязь между содержанием РТ и различными показателями размера тромбоцитов у здоровых добровольцев. Была

зарегистрирована умеренная, но достоверная корреляция между процентом РТ (вариации от 2–3 до 20–25%) и такими показателями, как COT, процент крупных тромбоцитов (P-LCR – Platelet Large Cell Ratio), стандартно определяемых в гематологическом анализаторе, и прямое светорассеивание тромбоцитов (FSC), определяемое в проточном цитофлуориметре (рис. 2) [17]. Очевидно, что как у здоровых лиц, так и у пациентов повышение содержания РТ отражает увеличение продуктивной активности мегакариоцитов костного мозга, что в целом приводит к сдвигу продукции тромбоцитов в сторону более крупных форм.

РТ не только крупнее неретикулярных форм, но и функционально более активны, что было

**РИСУНОК 2. Корреляции между содержанием РТ (%) и показателями, характеризующими размер тромбоцитов в группе здоровых добровольцев**  
**FIGURE 2. Correlations of RP content (%) and platelet size indexes in the group of healthy volunteers**



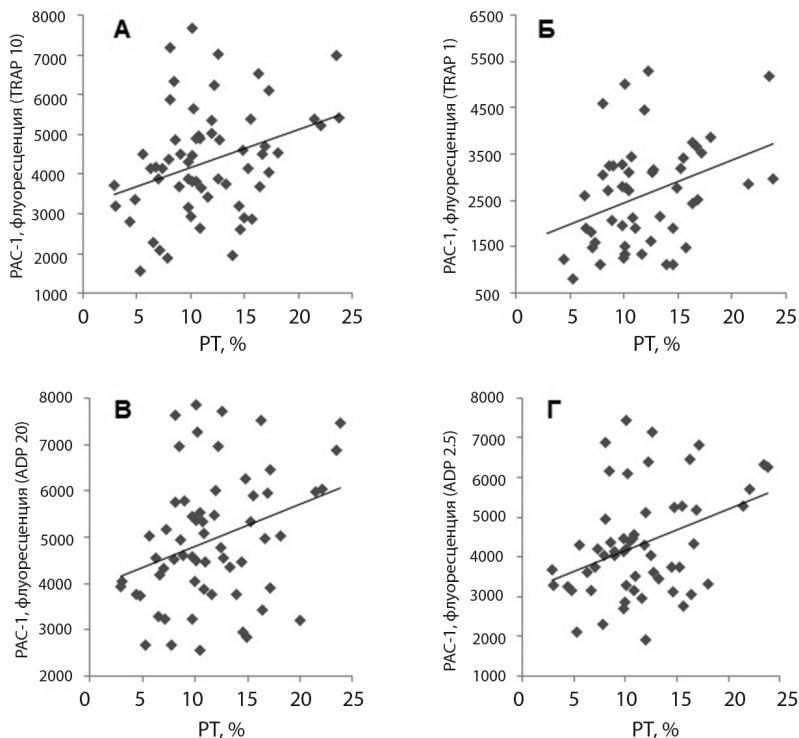
А – корреляция между РТ, %, и COT, фл. Б – корреляции между РТ, %, и крупными тромбоцитами, %. В – корреляции между РТ, %, и светорассеиванием тромбоцитов, у.е. (условные единицы). Коэффициенты корреляции ( $r$ ) и достоверности корреляции ( $p$ ): А:  $r = 0,477$ ;  $p < 0,001$ ; Б:  $r = 0,529$ ;  $p < 0,001$ ; В:  $r = 0,452$ ;  $p < 0,001$ . Собственные данные авторов [17].

А – correlation between RP, %, and MPV, fl. Б – correlation between RP, %, and P-LCR (Platelet -Large Cell Ratio), %. В – correlation between RP, % platelet FCS (forward scattering) a.u. Correlation coefficients ( $r$ ) and significance of correlations ( $p$ ): А:  $r = 0.477$ ;  $p < 0.001$ ; Б:  $r = 0.529$ ;  $p < 0.001$ ; В:  $r = 0.452$ ;  $p < 0.001$ . Authors' own data [17].

продемонстрировано с помощью проточной цитофлуориметрии [10, 16, 22] и различных видов микроскопии [16, 23, 24]. РТ содержат больше плотных и альфа-гранул [16] и экспрессируют больше Р-селектина, маркера мембран альфа-гранул, появляющегося на поверхности активированных тромбоцитов [16, 22]. Также на поверхности РТ после активации

экспрессируется больше фосфатидилсерина, отрицательно заряженного липида, участвующего в реализации прокоагулянтной функции тромбоцитов [22]. РТ агрегационно более активны и чаще включаются в состав агрегатов, чем неретикулярные формы [10, 23, 24]. Более высокая агрегационная активность РТ наблюдалась в том числе при добавлении к ним аспирина

**РИСУНОК 3. Корреляции между содержанием РТ (%) и экспрессией активированной формы ГП IIb-IIIa (флуоресценция, связывание FITC-меченного антитела PAC-1) на поверхности активированных тромбоцитов в группе здоровых добровольцев**  
**FIGURE 3. Correlations of RP content (%) and expression of GP IIb-IIIa activated form (fluorescence, binding of FITC-labeled antibody PAC-1) on the surface of activated platelets in a group of healthy volunteers**



Тромбоциты активировали пептидом, активирующим рецептор тромбина (TRAP – Thrombin receptor activating peptide), в концентрации 10 мкМ (А) и 1 мкМ (Б) и АДФ в концентрации 20 мкМ (В) и 2,5 мкМ. Коэффициенты корреляции (r) и достоверность корреляции (p): А: r = 0,329, p = 0,010; Б: r = 0,357, p = 0,011; В: r = 0,318, p = 0,012; Г: 0,370, p = 0,005. Собственные данные авторов [17].  
 Platelets were activated by TRAP (Thrombin receptor activating peptide) at 10 μM (A) and 1 μM (B), and ADP at 20 μM (B) and 2,5 μM. Correlation coefficients (r) and significance of correlations (p): A: r = 0.329, p = 0.010; B: r = 0.357, p = 0.011; B: r = 0.318, p = 0.012; Г: 0.370, p = 0.005. Authors' own data [17].

*in vitro* [10] и при их выявлении в составе агрегатов тромбоцитов больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин + прасугрел) [24].

Увеличение содержания в крови РТ ассоциировано и с повышением функциональной активности в общей популяции тромбоцитов. В работе S. Guthikonda et al. [10] у здоровых лиц была выявлена прямая корреляция между процентным содержанием РТ и уровнем агрегационных ответов, а при сравнении доноров, входящих в верхний и нижний тертиль по содержанию РТ, зарегистрированы достоверные различия в экспрессии активированной формы GPIIb/IIIa (связывание антитела PAC-1) и P-селектина на поверхности активированных тромбоцитов. В нашем исследовании мы подтвердили принципиальные выводы этой работы и продемонстрировали наличие у здоровых добровольцев умеренной, но достоверной корреляции между содержанием РТ и экспрессией активированной формы GPIIb/IIIa (рис. 3) [17].

### **РЕТИКУЛЯРНЫЕ ТРОМБОЦИТЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

В последние 10–15 лет было выполнено значительное количество работ, в которых изучали влияние вариаций содержания РТ на эффективность антитромбоцитарной терапии. Основные результаты были суммированы в нескольких обзорах [3, 25, 26].

Степень подавления агрегации тромбоцитов при изолированном применении аспирина (ингибитора циклооксигеназы и синтеза тромбоксана A<sub>2</sub>) в зависимости от содержания РТ исследовали в группе здоровых доноров [10] и у больных со стабильной стенокардией [10, 27], диабетом [20] и перенесших трансплантацию почки [28]. Во всех работах повышение содержания РТ было ассоциировано с уменьшением антиагрегантного действия аспирина.

Взаимосвязь изолированных антитромбоцитарных эффектов клопидогрела, антагониста P2Y<sub>12</sub> рецепторов АДФ, с содержанием РТ изучали в группе здоровых добровольцев [29], а эффектов клопидогрела в сочетании с аспирином – у пациентов со стабильной стенокардией [14, 30, 31], в том числе после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [31], у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в ранние [18, 32] и отдаленные сроки [33], а также у больных диабетом [33, 34]. Кроме агрегационных тестов в двух работах действие клопидогрела оценивали по степени АДФ-индуцируемого ингибирования фосфорилирования белка VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein – стимулированный вазодилатором фосфопротеин), которое снижается при подавлении действия АДФ ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов [29, 30]. В семи работах было отмечено снижение эффективности действия клопидогрела при повышении уровня РТ [14, 18, 29–32, 34], и лишь в одной работе, выполненной в группе больных с диабетом и ОКС в анамнезе, такой взаимосвязи зарегистрировано не было [33]; причины противоречия результатов этой работы с другими исследованиями остаются неясными.

В отличие от клопидогрела, при изучении антиагрегационных эффектов двух более мощных антагонистов P2Y<sub>12</sub> рецепторов АДФ, прасугрела и тикагрелора, в большинстве работ не было выявлено корреляций с содержанием РТ. Эти исследования проводились в основном у больных с ОКС [33, 35–39], за исключением одной работы, выполненной в группе больных со стабильной стенокардией, которым проводили плановые ЧКВ [31]. При исследовании прасугрела достоверные корреляции между низкой эффективностью препарата и содержанием РТ были выявлены в двух работах [35, 36], а в трех других таких корреляций обнаружено не было [31, 38, 39]. При исследовании тикагрелора ни в одной из четырех проведенных

работ авторы не выявили влияния РТ на действие препарата [33, 36–38]. С. Stratz et al. [40] также не обнаружили взаимосвязей между содержанием РТ и эффектами внутривенного антагониста P2Y<sub>12</sub> рецепторов АДФ, кангрелора, у больных со стабильной стенокардией, которым выполняли плановые ЧКВ. Скорее всего, отсутствие корреляций как в части работ при исследовании прасугрела, так и во всех работах при исследовании тикагрелора, а также кангрелора объясняется почти полным подавлением этими препаратами АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов у значительного числа пациентов, что затрудняет исследование взаимосвязи минимальных остаточных ответов с любыми показателями, включая содержание РТ.

### РЕТИКУЛЯРНЫЕ ТРОМБОЦИТЫ И ПРОГНОЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ

Содержание РТ повышено у больных с ОКС по сравнению со здоровыми лицами [18, 41–43] и с больными со стабильной стенокардией [42]. Максимальные уровни РТ обычно регистрировались у больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом *ST* и более низкие – у больных с ИМ без подъема *ST* и нестабильной стенокардией [41–43]. Кроме того, K. Funck-Jensen et al. [32] продемонстрировали снижение уровня РТ через 3 мес. после перенесенного ИМ с подъемом сегмента *ST*. Совокупности этих данных несколько противоречат результаты работы M. Berny-Lay et al. [44], в которой они не нашли различий в содержании РТ между больными, поступившими в блок интенсивной терапии с ОКС и с некардиологической грудной болью. Однако следует отметить, что из 44 включенных в исследование больных с ОКС лишь у 6 (менее 15%) был диагностирован ИМ с подъемом *ST*, и, кроме того, больные с некардиологической грудной болью относятся к разнородной и ранее не исследованной группе сравнения. Некоторое повышение уровня РТ у больных со стабильной

стенокардией по сравнению со здоровыми лицами было отмечено в двух работах [42, 45], однако сравнительный анализ, проведенный в одной из них, продемонстрировал, что оно существенно менее выражено по сравнению с больными с ОКС [42]. Измерение содержания РТ в большой когорте больных со стабильной стенокардией (n = 1789), проведенное M. Verdoia et al. [46], показало, что уровень РТ у таких больных не коррелирует с тяжестью поражения коронарных сосудов.

Вопрос о том, является ли повышение РТ у больных с ОКС фактором риска или лишь следствием заболевания, остается открытым. Согласно гипотезе, впервые высказанной в работах J. Martin (см. обзор [47]), как повышенный уровень РТ, так и более крупный размер тромбоцитов у больных с ОКС обусловлены повышенной активностью у этих больных мегакариоцитарного роста костного мозга. Еще в 1984 г. J. Martin et al. [48] было показано, что у больных с ИМ и умерших внезапной кардиологической смертью цитоплазма мегакариоцитов имеет больший объем. Уже в 1990 г. было обнаружено, что для больных атеросклерозом, диабетом и особенно при сочетании этих болезней характерна более высокая плоидность мегакариоцитов [49, 50], причем этот показатель коррелировал с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий [49]. В работе E. van Pumpus et al. [51] было также показано, что у стабильных больных с тяжелым поражением коронарных артерий и в еще большей степени у больных с ОКС в крови выявляется существенное увеличение количества циркулирующих мегакариоцитов. Совокупность этих данных указывает на повышение продуктивной (тромбоцитопозитической) активности мегакариоцитов при атеросклерозе. Это, в свою очередь, приводит к появлению в крови молодых (ретикулярных) и более тромбогенных форм



тромбоцитов, что повышает риск тромбозов коронарных сосудов и развития ОКС. Одной из причин усиления тромбоцитопоза у этих больных может быть потребление тромбоцитов в «ранимые» атеросклеротические бляшки. В пользу этого предположения говорят данные работы Н. Sinziger et al. [52], продемонстрировавших укорочение времени жизни радиоактивно меченных тромбоцитов у больных атеросклерозом.

Работы, в которых изучалось влияние вариаций содержания РТ на риск тромботических событий, суммированы в *табл.* Первые два исследования, продемонстрировавшие, что увеличение содержания РТ повышает вероятность развития тромбозов, были выполнены в 2013 г. R. Lopez-Jimenez et al. [53]. Они показали, что у больных с ОКС, умерших на госпитальном этапе, содержание РТ было достоверно выше, чем у выздоровевших, а количество

**ТАБЛИЦА. Исследования РТ как предикторов тромботических событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями**  
**TABLE. Studies of RP as predictors of thrombotic events in patients with cardiovascular diseases**

Авторы (год)	Больные (количество)	Неблагоприятные исходы (время наблюдения)	РТ, показатель	РТ, неблагоприятные/благоприятные исходы
R. Lopez-Jimenez et al. (2013) [53]	ОКС (n = 251)	Смерть (госпитальный период)	РТ, %	РТ, % 6,6/4,8
F. Cesari et al. (2013) [21]	ОКС (n = 229)	Смерть (1 год)	РТ, % РТ, количество	РТ, % 3,7/2,8 РТ, количество 6,6/5,9 (нет данных)*
H. Ibrahim et al. (2014) [54]	Стабильная стенокардия + ОКС (n = 89)	Смерть, ИМ, реваскуляризация, возврат стенокардии (медиана – 31 мес/)	РТ, % РТ, количество	РТ, % 5,3/3,7 РТ, количество 10,5/6,3
M. Freynhofer et al. (2017) [55]	Стабильная стенокардия + ОКС, ЧКВ (n = 486)	Смерть, ОКС (ИМ + нестабильная стенокардия), реваскуляризация, цереброваскулярные события (медиана 190 дней)	РТ, %	РТ, % 4,0/3,3
L. Perl et al. (2019) [57]	Стабильная стенокардия + диабет (n = 104)	Смерть, ИМ, реваскуляризация, цереброваскулярные события (2 года)	РТ, %	РТ, % 4,6/2,5
M. Tscharre et al. (2019) [56]	Стабильная стенокардия + ОКС, ЧКВ (n = 477)	Смерть, ИМ, ишемический инсульт (медиана – 5,8 года)	РТ, количество	Нет данных**

Во всех работах РТ определяли как фракцию незрелых (immature) тромбоцитов в проточном гематологическом анализаторе Sysmex XE 2100. \*Различия в показателе «РТ, количество» между группами с неблагоприятными и благоприятными исходами недостоверно, в отличие от показателя «РТ, %». \*\*В статье отсутствуют данные по сравнению показателя «РТ, количество» в группах с неблагоприятными и благоприятными исходами. Сравнивались группы с количеством РТ выше и ниже медианных значений, в которых наблюдались достоверные различия по неблагоприятным исходам.

In all studies RP were measured as immature platelet fraction in Sysmex XE 2100 haematological analyzer. \*Differences of "RP, amount" index between groups with and without end points is not significant in contrast to "RP, %" index. \*\*Data on comparison of "RP, amount" index in groups with and without end points are not presented in the study. Groups with RT content higher and lower of the median value were compared, and significant differences in the number of end points were detected in those groups.

смертей было больше у больных в верхнем тер- тиле по содержанию РТ. Многофакторный ана- лиз подтвердил, что содержание РТ является независимым предиктором летальных исходов в исследуемой группе. В том же году F. Cezari et al. [21] также в группе больных с ОКС пришли к сходным выводам при сроках наблюдения 1 год. В дальнейшем прогностическая роль РТ была продемонстрирована еще в трех исследо- ваниях, в которые включали больных после про- ведения ЧКВ (смешанные группы – ОКС + ста- бильная стенокардия) [54–56], и в одном иссле- довании, в которое включали больных со ста- бильной стенокардией и диабетом [57]. Во всех работах количество неблагоприятных тромбо- тических исходов (обычно – смерть от сердеч- но-сосудистых причин, ОКС, повторная рева- скуляризация и/или возврат стенокардии, ише- мические цереброваскулярные события) на раз- ных сроках наблюдения (от 6 мес. до нескольких лет) было независимо ассоциировано с повы- шением содержания РТ. Метаанализ этих данных, выполненный в 2020 г. [58], показал, что повышение РТ с высокой достоверностью

является независимым предиктором суммар- ных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертей от сердечно-сосудистых при- чин и реваскуляризации, однако в случае ИМ и цереброваскулярных событий эти корреляции не достигали достоверного уровня.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТ представляют собой минорную фракцию РНК-содержащих тромбоцитов, количество которых в крови отражает уровень тромбоцито- поэза в костном мозге. РТ сами по себе крупнее и активнее неретикулярных форм, а повыше- ние их содержания в кровотоке ассоциировано с увеличением среднего размера и повыше- нием активности общей популяции тромбо- цитов. Повышение содержания РТ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями снижет эффективность антитромбоцитарной терапии и является фактором риска атеротромботиче- ских событий.

Поступила / Received 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2021

Принята в печать / Accepted 04.06.2021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hoffmann J.J. Reticulated platelets: analytical aspects and clinical utility. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(8):1107–1117. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0165>.
- Buttarelo M., Mezzapelle G., Freguglia F., Plebani M. Reticulated platelets and immature platelet frac- tion: Clinical applications and methodlimitations. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(4):363–370. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13177>.
- Corpataux N., Franke K., Kille A., Valina C.M., Neumann F.-J., Nührenberg T., Hochholzer W. Reticulated platelets in medicine: current evidence and further perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(11):3737. <https://doi.org/10.3390/jcm9113737>.
- Ingram M., Coopersmith A. Reticulated platelets following acute bloodloss. *Br J Haematol.* 1969;17(3):225–229. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1969.tb01366.x>.
- Kienast J., Schmitz G. Flow cytometric analysis of thi- azole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood.* 1990;75(1):116–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1688494>.
- Kurata Y., Hayashi S., Kiyoi T., Kosugi S., Kashiwagi H., Honda S., Tomiyama Y. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycofibrin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol.* 2001;115(6):656–664. <https://doi.org/10.1309/RAW2-0LQW-8YTX-941V>.
- Jiménez M.M., Guedán M.J., Martín L.M., Campos J.A., Martínez I.R., Vilella C.T. Measurement of reticu- lated platelets by simple flow cytometry: an indi- rect thrombocytopenic marker. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):541–544. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.03.006>.
- Abe Y., Wada H., Tomatsu H., Sakaguchi A., Nishioka J., Yabu Y. et al. A simple technique to determine

- thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res.* 2006;118(4):463–469. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.09.007>.
9. McCabe D.J. H., Harrison P., Sidhu P.S., Brown M.M., Machin S.J. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol.* 2004;126(6):861–869. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05137.x>.
  10. Guthikonda S., Lev E.I., Patel R., Delao T., Bergeron A.L., Dong J-F., Kleiman N.S. Reticulated platelets and uninhibited COX-1 and COX-2 decrease the antiplatelet effects of aspirin. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):490–496. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02387.x>.
  11. Ault K.A., Knowles C. In vivo biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in circulation. *Exp Hematol.* 1995;23(9):996–1001. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7635185>.
  12. Dale G.L., Friese P., Hynes L.A., Burstein S.A. Demonstration that thiazole-orange-positive platelets in the dog are less than 24 hours old. *Blood.* 1995;85(7):1822–1825. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/753589/>
  13. Heilmann E., Friese P., Anderson S., George J.N., Hanson S.R., Burstein S.A., Dale G.L. Biotinylated platelets: a new approach to the measurement of platelet life span. *Br J Haematol.* 1993;85(4):729–735. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1993.tb03216.x>.
  14. Guthikonda S., Alviar C.L., Vaduganathan M., Arikan M., Tellez A., DeLao T. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(9):743–749. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.031>.
  15. Mangalpally K.K. R., Siqueiros-Garcia A., Vaduganathan M., Dong J.F., Kleiman N.S., Guthikonda S. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;30(3):251–262. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0489-x>.
  16. Hille L., Lenz M., Vlachos A., Grüning B., Hein L., Neumann F-J. et al. Ultrastructural, transcriptional, and functional differences between human reticulated and non-reticulated platelets. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):2034–2046. <https://doi.org/10.1111/jth.14895>.
  17. Bodrova V.V., Shustova O.N., Khaspekova S.G., Mazurov A.V. Platelet reticulated forms, size indexes and functional activity. Interactions in healthy volunteers. *Platelets.* 2021;1–6. <https://doi.org/10.1080/09537104.2021.1922659>.
  18. Cesari F., Marcucci R., Caporale R., Panicia R., Romano E., Gensini G-F., et al. Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost.* 2008;99(5):930–935. <https://doi.org/10.1160/th08-01-0002>.
  19. Grove E.L., Hvas A.M., Mortensen S.B., Larsen S.B., Kristensen S.D. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):185–191. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04115.x>.
  20. Spectre G., Arnetz L., Östenson C-G., Brismar K., Li N., Hjerdahl P. Twice daily dosing of aspirin improves platelet inhibition in whole blood in patients with type 2 diabetes mellitus and micro- or macrovascular complications. *Thromb Haemost.* 2011;106(3):491–499. <https://doi.org/10.1160/th11-04-0216>.
  21. Cesari F., Marcucci R., Gori A.M., Caporale R., Fanelli A., Casola G. et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thromb Haemost.* 2013;109(5):846–853. <https://doi.org/10.1160/th12-09-0709>.
  22. Lador A., Leshem L.D., Spectre G., Abelow A., Kornowski R., Lev E.I. Characterization of surface antigens of reticulated immature platelets. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44(3):291–297. <https://doi.org/10.1007/s11239-017-1533-x>.
  23. McBane R. D., Gonzalez C., Hodge D.O., Wysokinski W.E. Propensity for young reticulated platelet recruitment into arterial thrombi. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(2):148–154. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0932-x>.
  24. Armstrong P.C., Hoefler T., Knowles R.B., Tucker A.T., Hayman M.A., Ferreira P.M. et al. Newly formed reticulated platelets undermine pharmacokinetically short-lived antiplatelet therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(5):949–956. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.116.308763>.
  25. Freynhofer M.K., Gruber S.C., Grove E.L., Weiss T.W., Wojta J., Huber K. Antiplatelet drugs in patients with enhanced platelet turnover: biomarkers versus platelet function testing. *Thromb Haemost.* 2015;114:459–468. <https://doi.org/10.1160/th15-02-0179>.
  26. Hannawi B., Hannawi Y., Kleiman N.S. Reticulated platelets: changing focus from basics to outcomes. *J Thromb Haemost.* 2018;118(9):1517–1527. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667338>.
  27. Würtz M., Wulff L.N., EGrove.L., Kristensen S.D., Hvas A.M. Influence of renal function and platelet turnover on the antiplatelet effect of aspirin. *Thromb Res.* 2012;129(4):434–440. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.019>.

28. Zanazzi M., Cesari F., Rosso G., Farsetti S., Caroti L., Gori A.M. et al. Reticulated platelets and platelet reactivity in renal transplant recipients receiving antiplatelet therapy. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1156–1157. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.03.042>.
29. Ibrahim H., Nadipalli S., DeLao T., Guthikonda S., Kleiman N.S. Immature platelet fraction (IPF) determined with an automated method predicts clopidogrel hyporesponsiveness. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;33(2):137–142. <https://doi.org/10.1007/s11239-011-0665-7>.
30. Freynhofer M.K., Bruno V., Brozovic I., Jarai R., Vogel B., Farhan S. et al. Variability of on-treatment platelet reactivity in patients on clopidogrel. *Platelets.* 2014;25(5):328–336. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.827781>.
31. Stratz C., Bömicke T., Younas I., Kittel A., Amann M., Valina C.M. et al. Comparison of immature platelet count to established predictors of platelet reactivity during thienopyridine therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):286–293. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.056>.
32. Funck-Jensen K.L., Dalsgaard J., Grove E.L., Hvas A.M., Kristensen S.D. Increased platelet aggregation and turnover in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction. *Platelets.* 2012;24(7):528–537. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.738838>.
33. Verdoia M., Pergolini P., Nardin M., Rolla R., Barbieri L., Schaffer A. et al. Impact of diabetes on immature platelets fraction and its relationship with platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(2):245–253. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1348-1>.
34. Mijovic R., Kovacevic N., Zarkov M., Stosic Z., Cabarkapa V., Mitic G. Reticulated platelets and antiplatelet therapy response in diabetic patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(2):203–210. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1165-3>.
35. Perl L., Lerman-Shivek H., Rechavia E., Vaduganathan M., Leshem-Lev D., Zemer-Wassercug N. et al. Response to prasugrel and levels of circulating reticulated platelets in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):513–517. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.110>.
36. Bernlochner I., Goedel A., Plischke C., Schupke S., Haller B., Schulz C. et al. Impact of immature platelets on platelet response to ticagrelor and prasugrel in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2015;36(45):3202–3210. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv326>.
37. Vaduganathan M., Zemer-Wassercug N., Rechavia E., Lerman-Shivek H., Perl L., Leshem-Lev D. et al. Relation between ticagrelor response and levels of circulating reticulated platelets in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(2):211–217. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1178-6>.
38. Eisen A., Lerman-Shivek H., Perl L., Rechavia E., Leshem-Lev D., Zemer-Wassercug N. et al. Circulating reticulated platelets over time in patients with myocardial infarction treated with prasugrel or ticagrelor. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(1):70–75. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1156-4>.
39. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R., Suryapranata H., Kedhi E., De Luca G. Impact of immature platelet fraction on platelet reactivity during prasugrel maintenance treatment. *Platelets.* 2019;30(7):915–922. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1535707>.
40. Stratz C., Nührenberg T., Valina C.M., Löffelhardt N., Mashayekhi K., Ferenc M. et al. Impact of reticulated platelets on the antiplatelet effect of the intravenous P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitor cangrelor. *Thromb Haemost.* 2018;118(2):362–368. <https://doi.org/10.1160/th17-07-0466>.
41. Lakkis N., Dokainish H., Abuzahra M., Tsyboulev V., Jorgensen J., Ponce De Leon A., Saleem A. Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity. *J Am Coll Card.* 2004;44(10):2091–2093. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.05.033>.
42. Grove E.L., Hvas A.M., Kristensen S.D. Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost.* 2009;101(1):151–156. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132202>.
43. Ramon G.L., Martin-Herrero F., Gonzalez-Lopez T. J., Olazabal J., Diez-Campelo M., Pabon P. et al. The role of immature platelet fraction in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):247–249. <https://doi.org/10.1160/th09-02-0124>.
44. Berny-Lang M.A., Darling C.E., Frelinger A.L. 3rd, Barnard M.R., Smith C.S., Michelson A.D. Do immature platelet levels in chest pain patients presenting to the emergency department aid in the diagnosis of acute coronary syndrome? *Int J Lab Hematol.* 2015;37(1):112–119. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12250>.
45. Ibrahim H., Nadipalli S., Usmani S., DeLao T., Green L., Kleiman N.S. Detection and quantification of circulating immature platelets: agreement between flow cytometric and automated detection. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(1):77–83. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1338-3>.
46. Verdoia M., Nardin M., Rolla R., Marino P., Bellomo G., Suryapranata H., De Luca G. Immature platelet fraction and the extent of coronary artery disease: A sin-

- gle centre study. *Atherosclerosis*. 2017;260:110–115. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.044>.
47. Martin J.F., Kristensen S.D., Mathur A., Grove E.L., Fizzah A.C. The causal role of megakaryocyte-platelet hyperactivity in acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(11):658–670. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.131>.
  48. Trowbridge E.A., Slater D.N., Kishk Y.T., Woodcock B.W., Martin J.F. Platelet production in myocardial infarction and sudden cardiac death. *Thromb Haemost*. 1984;52(2):167–171. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6523435/>
  49. Bath P.M., Gladwin A.M., Carden N., Martin J.F. Megakaryocyte DNA content is increased in patients with coronary artery atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 1994;28(9):1348–1352. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.9.1348>.
  50. Brown A.S., Hong Y., Belder A., Beacon H., Beeso J., Sherwood R. et al. Megakaryocyte Ploidy and Platelet Changes in Human Diabetes and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(4):802–807. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.4.802>.
  51. Van Pampus E.C., Huijgens P.C., Zevenbergen A., Verheugt F.W., Langenhuijsen M.M. Circulating human megakaryocytes in cardiac diseases. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(5):345–349. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1994.tb01095.x>.
  52. Sizinger H., Virgolini I., Fitscha P. Platelet kinetics in patients with atherosclerosis. *Thromb Res*. 1990;57(4):507–516. [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(90\)90068-n](https://doi.org/10.1016/0049-3848(90)90068-n).
  53. López-Jiménez R.A., Martín-Herrero F., González-Porras J.R., Sánchez-Barba M., Pabón-Osuna C.M. Immature platelet fraction: a new prognostic marker in acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(2):147–148. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.05.014>.
  54. Ibrahim H., Schutt R.S., Hannawi B., DeLao T., Barker C.M., Kleiman N.S. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2122–2129. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1210>.
  55. Freynhofer M.K., Iliev L., Bruno V., Rohla M., Egger F., Weiss T.W. et al. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):923–933. <https://doi.org/10.1160/th16-10-0785>.
  56. Tscharre M., Farhan S., Bruno V., Rohla M., Egger F., Weiss T.W. et al. Impact of platelet turnover on long-term adverse cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(9):13157. <https://doi.org/10.1111/eci.13157>.
  57. Perl L., Matatov Y., Koronowski R., Lev E.I., Solodky A. Prognostic significance of reticulated platelet levels in diabetic patients with stable coronary artery disease. *Platelets*. 2020;31(8):1012–1018. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1704712>.
  58. Zhao Y., Lai R., Zhang Y., Shi D. The prognostic value of reticulated platelets in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:578041. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.578041>.

#### Информация об авторах:

**Хаспекова Светлана Георгиевна**, к.б.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [svkh@list.ru](mailto:svkh@list.ru)

**Шустова Ольга Николаевна**, научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [vesta21@yandex.ru](mailto:vesta21@yandex.ru)

**Бодрова Валерия Викторовна**, лаборант-исследователь, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [malysheva-valeri@mail.ru](mailto:malysheva-valeri@mail.ru)

**Мазуров Алексей Владимирович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией клеточной адгезии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [avmazurov@list.ru](mailto:avmazurov@list.ru)

#### Information about authors:

**Svetlana G. Khaspekova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [svkh@list.ru](mailto:svkh@list.ru)

**Olga N. Shustova**, Researcher, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [vesta21@yandex.ru](mailto:vesta21@yandex.ru)

**Valeriia V. Bodrova**, Laboratory Scientist, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [malysheva-valeri@mail.ru](mailto:malysheva-valeri@mail.ru)

**Alexey V. Mazurov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Head of the Cell Adhesion Laboratory, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [avmazurov@list.ru](mailto:avmazurov@list.ru)