

**ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОДИНАМИКИ АНТИАГРЕГАНТОВ В КОРРЕКЦИИ
ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ**

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга
(Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 3);

Сибирский государственный медицинский университет (Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2)

Для оптимизации противотромботической терапии в критических ситуациях изучены специфические и плейотропные эффекты различных групп антиагрегантов на этапах фибриногенеза. Выявлено, что на начальных этапах гемокоагуляции (инициации/амплификации) выраженный специфический антиагрегантный эффект блокаторов циклооксигеназы (ЦОГ-1) и АДФ-рецепторов сопровождается усилением тромбиновой активности и формированием хронометрической гиперкоагуляции. Блокатор фосфодиэстеразы, играя в специфическом антиагрегантном эффекте, в меньшей степени оказывает влияние на изменение тромбиновой активности, на последующих этапах фибриногенеза обеспечивая хронометрическую и структурную гипокоагуляцию. Выявленные различия в плейотропных эффектах изучаемых антиагрегантов диктуют необходимость тщательного подбора при их включении в программы антитромботической терапии. Так, в случаях выявленного усиления тромбиновой активности патогенетически оправдано назначение блокаторов фосфодиэстеразы. С учетом влияния препаратов на все этапы фибриногенеза при тромбгеморрагическом синдроме применение антиагрегантов должно быть основано на результатах индивидуальной оценки гемостаза. В качестве метода получения оперативной информации о состоянии гемостатического потенциала рекомендуется использовать технологию низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Ключевые слова: антиагреганты, низкочастотная пьезотромбоэластография, гемостатический потенциал, фибриногенез, персонификация терапии.

Введение

По статистике ВОЗ, тяжелые механические травмы среди причин смертности уступают лишь онкологическим и сердечно-сосудистым заболеваниям, особенно у лиц моложе 45 лет [8]. По данным Росстата (<http://www.gks.ru>), в 2012 г. в Российской Федерации были зарегистрированы 13 млн 402 тыс., или 9360 травм на 100 тыс. населения. На рис. 1 представлена структура травм в России в 2012 г. Уместно заметить, что поверхностные травмы в структуре травм составили только 33,6 %.

Оперативный выбор тактики ведения пострадавших при политравме является одним из наиболее актуальных вопросов оказания медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях. Высокая летальность связана с тяжестью повреждения внутренних органов, тяжелыми открытыми переломами и отрывами конечностей

и, как результат, частыми ранними и поздними осложнениями травм (травматический шок, тромбгеморрагические осложнения, жировая эмболия, сепсис и др.).

Тромбгеморрагические осложнения при политравме достигают 90 %. Частота возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей составляет 60–90 %. Практически все схемы лечения или профилактики тромбозов и тромбоземболий содержат, наряду с антикоагулянтами, антиагреганты [1, 9]. Однако, несмотря на то, что участие тромбоцитов в первичном звене гемостаза является их основной функцией, присущие им адгезивно-секреторно-агрегационная, коагуляционная, ретрактивная и фибринолитическая активности существенно влияют на процесс образования поперечно сшитого фибрина на всех этапах его формирования

Соловьев Максим Александрович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. физиологии, молекулярной и клинич. фармакологии Науч.-исслед. ин-та фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (Россия, 634028, г. Томск, ул. Ленина, д. 3); e-mail: m.a.solovyev@mail.ru;

Удут Владимир Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук проф., зав. лаб. физиологии, молекулярной и клинич. фармакологии Науч.-исслед. ин-та фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (Россия, 634028, г. Томск, ул. Ленина, д. 3); e-mail: udutv@mail.ru;

Тютрин Иван Илларионович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и реаниматологии Сиб. гос. мед. ун-та (Россия, 634050 г. Томск, Московский тракт, д. 2);

Карчагина Ольга Сергеевна – аспирант лаб. физиологии, молекулярной и клинич. фармакологии Науч.-исслед. ин-та фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (Россия, 634028, г. Томск, ул. Ленина, д. 3).



Рис. 1. Структура травм в России в 2012 г.

(инициации/амплификации, пропагации, латеральной сборки) и последующего лизиса [2, 11]. Именно поэтому существуют проблемы их применения, касающиеся не только резистентности к препаратам, составляющей, по данным ряда исследований, от 5 до 40 % [4, 5, 9], и сложности оценки их фармакодинамики, но и с учетом влияния лекарственных средств на результирующий – гемостатический потенциал определяют сложность подбора оптимальной дозы и дискретности назначения особенно в критических состояниях [3].

Придерживаясь стандартных схем назначения антиагрегантов, которые представляют собой «нагрузочную» дозу с последующим ежедневным приемом «поддерживающей» терапии, эффективность препарата оценивается через 5–7 сут в подавляющем большинстве исследований турбидиметрической агрегатометрией в плазме, богатой тромбоцитами (цитратной), или импедансной агрегатометрией цитратной крови [6, 11]. Последняя позиционируется как экспресс-метод оценки агрегационной активности тромбоцитов в цельной крови [7].

Но при использовании метода импедансной агрегатометрии перед врачом встают следующие проблемы: блокада ионов кальция и невозможность оценки эффекта действия антиагрегантов на весь процесс гемокоагуляции – от момента инициации/амплификации до образования поперечно сшитого фибрина с его последующим лизисом, в котором тромбоциты принимают непосредственное участие [7, 10].

В связи с этим появление нового «глобального» теста анализа всех фаз процесса гемокоагуляции цельной крови в режиме реального времени с использованием технологии низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) позволяет не только оперативно оценить таргетное действие антиагрегантов (в отношении агрегационной функции тромбоцитов), но и

их (опосредованное, или общее) влияние на фибриногенез.

Целью настоящего исследования явилась оценка фармакодинамики антиагрегантов в отношении системы регуляции агрегатного состояния крови у здоровых добровольцев с использованием «глобального» теста НПТЭГ цельной крови.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев, средний возраст ($25 \pm 3,1$) года, после подписания добровольного информированного согласия (протокол заседания локального этического комитета № 19 от 01.11.2013 г.). Все обследуемые были разделены на 3 группы для оценки влияния 3 антиагрегантов с различным механизмом действия:

1-я ($n = 10$) – получали блокаторы циклооксигеназы (ЦОГ-1) (однократно кардиомагнил в дозе 150 мг, внутрь);

2-я ($n = 10$) – получали блокаторы АДФ-рецепторов (P2Y₁₂) тромбоцитов (однократно клопидогрель в дозе 150 мг, внутрь);

3-я ($n = 10$) – получали блокатор фосфодиэстеразы (однократно пентоксифиллин в дозе 100 мг, внутрь).

Стандартизация этапа пробоподготовки обеспечивалась забором крови из кубитальной вены без наложения жгута (1 мл) в 3-компонентный силиконированный шприц (объем 2,5 мл, производства фирмы «SFM Hospital Products GmbH», Германия) для разовой кюветы из медицинского пластика (объем – 0,45 мл, производства «Меднорд», Россия) с немедленным (10–12 с) началом исследования.

Функциональное состояние системы гемостаза оценивали методом НПТЭГ на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд», Россия, регистрационное свидетельство ФРС № 2010/09767.

Определение гемостатического потенциала – интегративной составляющей полного цикла гемокоагуляции, обеспечивающей необходимую текучесть крови и ограничение экстравазации компонентов крови при нарушении целостности или повреждении сосудистой стенки – производили при помощи компьютерной программы информационной компьютерной системы (ИКС) «ГЕМО-3», включающей информацию о:

– начальном этапе коагуляции – инициации/амплификации, интенсивности контактной коагуляции (ИКК), отн. ед.;

– тромбиновой активности – константе тромбиновой активности (КТА, отн. ед.) и ин-

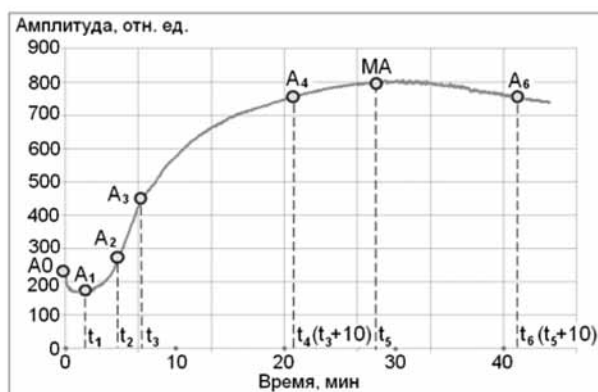


Рис. 2. Алгоритм определения показателей НПТЭГ.

тенсивности коагуляционного драйва (ИКД, отн. ед.);

– интенсивности полимеризации сгустка (ИПС, отн. ед.);

– времени образования поперечно сшитого фибрина (t_5 , мин);

– максимальной плотности сгустка (МА, отн. ед.);

– коэффициенте суммарной противосвёртывающей активности (КСПА, отн. ед.);

– интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, отн. ед.);

– «точке желирования» (t_3 – время свёртывания крови, мин).

На рис. 2 наглядно представлен алгоритм определения показателей НПТЭГ. Расчет анализируемых показателей проводили по формулам:

$$\text{ИКК} = (A_1 - A_0) / t_1;$$

$$\text{КТА} = 100/t_2;$$

$$\text{ИКД} = (A_3 - A_0) / t_3;$$

$$\text{ИПС} = (A_4 - A_3) / t_4(\text{const});$$

$$\text{КСПА} = \text{ИКД} / \text{ИПС};$$

ИТС (интенсивность тотального свертывания) = MA/t_5 ;

$$\text{ИРЛС} = [(MA - A_6) \cdot 100] / MA.$$

Полученные количественные данные обработали с помощью программ Microsoft Excel и SPSS 13.0. На 1-м этапе проверили нормальность распределения количественных показателей с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Затем провели статистическое описание различных групп, включенных в исследование с использованием непараметрических методов. Оценивали количественные данные, представленные в виде $Me [LQ; UQ]$ (где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль). Для проверки статистических гипотез о различии между исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и их анализ

Как видно из представленных в таблице и на рис. 2 результатов, гемостатический потенциал после приема кардиомагнила, клопидогреля и пентоксифиллина может быть охарактеризован в алгоритме оценки НПТЭГ как «сдвиг вправо и вниз». При этом необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых изменений показателя t_3 (точки желирования), интенсивность ИКД значительно снижается после приема кардиомагнила и клопидогреля на 30 % ($p < 0,01$) и 18 % ($p < 0,05$) соответственно.

Ключевые изменения наблюдаются на начальных этапах гемокоагуляции (инициации/амплификации), оцениваемые показателями t_1 и ИКК. Время реакции (t_1) после приема кардиомагнила, клопидогреля и пентоксифиллина увеличивается с 0,7 [0,3; 0,9] до 2,3 [1,5; 2,9], до 2,1 [1,65; 3,2], до 1,05 [0,8; 1,5] ($p < 0,001$,

Показатели НПТЭГ у здоровых добровольцев до и после приема медицинских препаратов, $Me [LQ; UQ]$

Показатель	Фон (до препарата)	После приема препарата		
		кардиомагнил	клопидогрель	пентоксифиллин
A_0 , отн. ед.	187 [146; 212,5]	157 [129; 187]	156 [120; 235,5]	166 [130; 194]
A_1 , отн. ед.	148 [109; 177]	122 [115; 175]	130,5 [92; 168]	131 [113,5; 157]
t_1 , мин	0,7 [0,3; 0,9]	2,3 [1,5; 2,9]***	2,1 [1,65; 3,2]^^^	1,05 [0,8; 1,5]°
ИКК, отн. ед.	–27,25 [–36; –16,15]	–6 [–11; –31]***	–12 [–17,35; –9,5]^^	–15,65 [–18; –8,1]°°
КТА, отн. ед.	29,4 [25; 38]	29 [21,3; 33]	34 [26,3; 40,4]^	35,5 [24,5; 44,5]
t_3 , мин	7,6 [5,9; 9,2]	9,2 [6,2; 12,5]	8,55 [6; 9,4]	7,9 [6; 9,3]
ИКД, отн. ед.	37,6 [32,5; 43,5]	29 [23; 33,3]**	30,6 [20,5; 35,85]^	36,6 [23,2; 45,5]
A_4 , отн. ед.	602,5 [572; 631,5]	528 [487; 581]**	557 [482; 610]	480 [427; 549,5]°°°
ИПС, отн. ед.	16,75 [13,65; 19,65]	16,4 [15,3; 21,4]	21,35 [16,65; 26]	15,75 [12,45; 17,25]
t_5 , мин	34 [27; 38]	30 [25,6; 31]*	31,5 [26,5; 36,25]	38,15 [36,5; 42,35]°°
МА, отн. ед.	502,5 [466,5; 560,5]	485 [455; 525]	469,5 [409,5; 489]^	435 [387; 467,5]°°
КСПА, отн. ед.	2,35 [1,9; 2,8]	2,2 [1,94; 2,9]	2,4 [2,1; 3,05]	2,58 [2,19; 3,15]
ИРЛС, отн. ед.	0,9 [0,1; 2,5]	1,3 [0,8; 2,6]	0,25 [0,05; 1,5]	1 [0,45; 1,5]

Различия показателей НПТЭГ у здоровых добровольцев до и после приема: кардиомагнила: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; клопидогреля: ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$; ^^° $p < 0,001$; пентоксифиллина: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$; °°° $p < 0,001$.

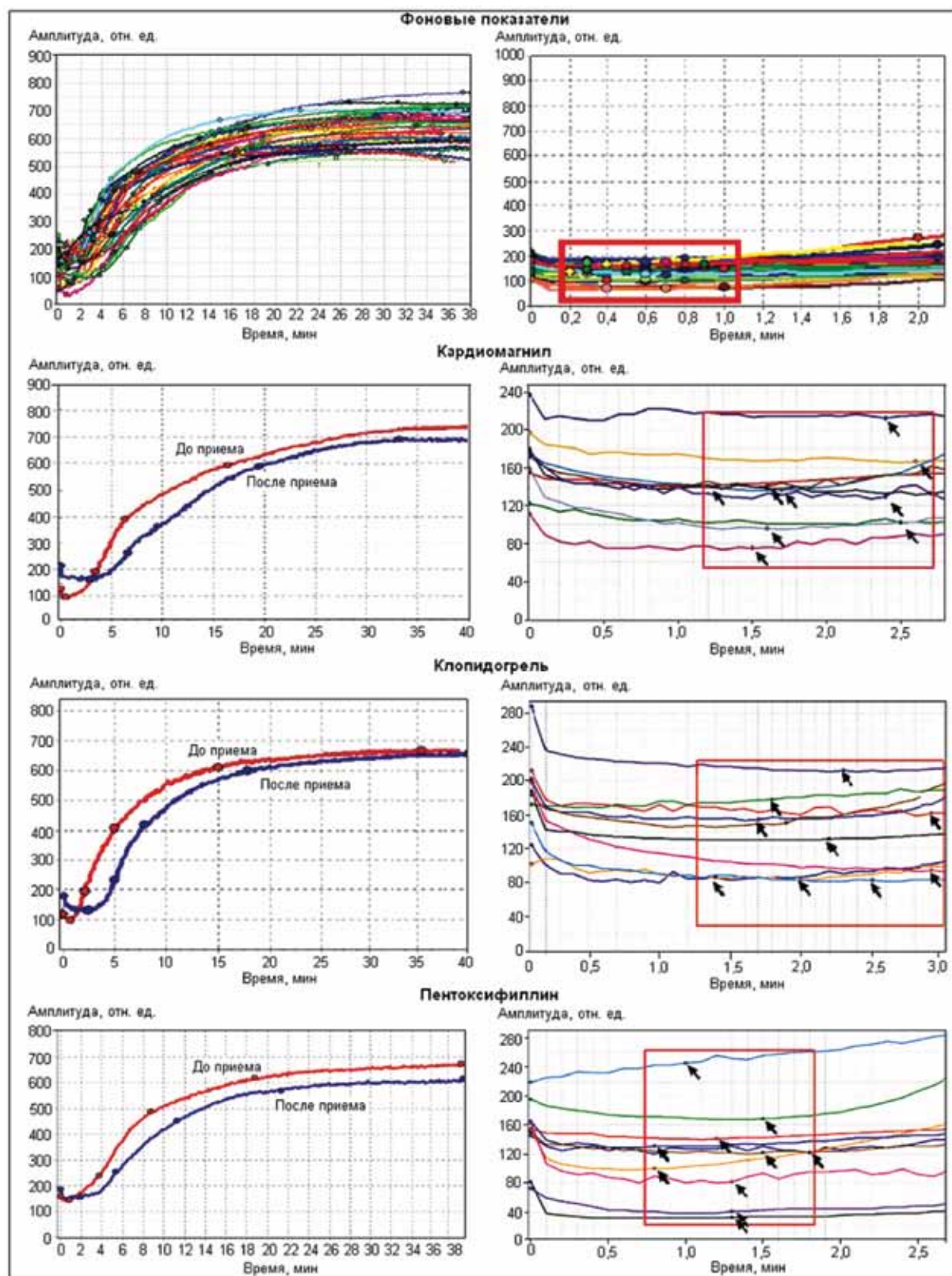


Рис. 3. Результаты НПТЭГ (справа – масштабированные участки НПТЭГ на начальных этапах фибриногенеза).

$p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). Очевидным свидетельством антиагрегантного эффекта препаратов является динамика показателя ИКК, снижающегося в 4,5 ($p < 0,001$), 2,5 ($p < 0,01$) и 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно для сравниваемых антиагрегантов.

При этом обращают на себя внимание два ключевых момента: выявленная явная тенденция усиления тромбиновой активности после приема клопидогреля и пентоксифиллина – прирост КТА на 16 и 21 % соответственно и формирующаяся структурная и хронометрическая гипокоагуляция при приеме пентоксифиллина (увеличение t_5 на 12 % при $p < 0,01$; уменьшение МА на 13 % при $p < 0,01$). В ответ на однократный прием кардиомагнила и клопидогреля формируется хронометрическая гиперкоагуляция (уменьшение t_5 на 12 % при $p < 0,01$ и 10 % при $p < 0,01$ соответственно).

По наблюдаемым результатам анализа «глобального» теста, реализованного в пробах цельной крови с использованием технологии НПТЭГ, получена информация об угнетении антиагрегантами начального этапа коагуляции и представляющего специфическое действие препаратов. При этом мы видим различия их влияния на этапах пропагации и латеральной сборки процесса фибриногенеза.

В результате применения пентоксифиллина характерно формирование структурной и хронометрической гипокоагуляции, оптимально дополняющей его антиагрегантное действие в силу замедления скорости образования полноценного фибринового сгустка (поперечно сшитый фибрин). Назначение клопидогреля приводит к достаточно выраженной структурной гипокоагуляции, что свидетельствует о торможении процессов латеральной сборки фибрина и, следовательно, незавершенности фибриногенеза с формированием низкой устойчивости фибринового сгустка к эндогенным фибринолитикам. Вполне вероятно, что выявленное формирование хронометрической гиперкоагуляции в плейотропных эффектах кардиомагнила и клопидогреля приводит при использовании последнего к активации противосвертывающей системы, обеспечивающей его структурный гипокоагуляционный эффект.

Полученные результаты наглядно демонстрируют участие анализируемых антиагрегантов (специфический эффект) в изменении гемостатического потенциала цельной крови (плейотропный эффект), неравнозначно влияя на его результирующую – фибриногенез, что должно учитываться при терапии пострадавших при политравме.

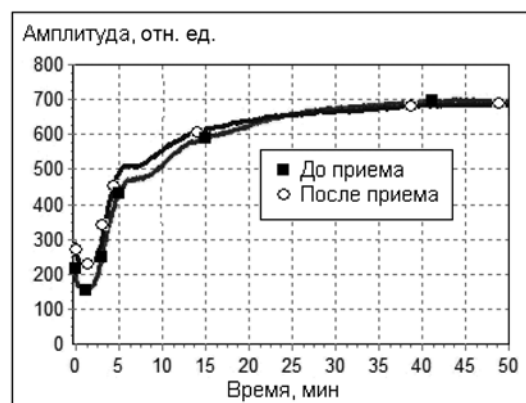


Рис. 4. Низкочастотная пьезотромбоэластография у пациента до и после назначения кардиомагнила, демонстрирующая его аспиринорезистентность.

Из исследования был исключен пациент, НПТЭГ которого после приема кардиомагнила не претерпевала изменений. В последующем по результатам исследования агрегационной функции тромбоцитов у него была выявлена аспиринорезистентность (рис. 4).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на начальных этапах фибриногенеза (инициации/амплификации) специфический антиагрегантный эффект блокаторов ЦОГ-1 и АДФ-рецепторов сопровождается усилением тромбиновой активности и формированием хронометрической гиперкоагуляции на этапах пропагации и латеральной сборки фибрина. Блокатор фосфодиэстеразы, проигрывая в специфическом антиагрегантном эффекте блокаторам ЦОГ-1 и АДФ-рецепторов, в меньшей степени влияет на изменение тромбиновой активности, на последующих этапах фибриногенеза обеспечивая хронометрическую и структурную гипокоагуляцию.

Эти моменты должны приниматься во внимание при назначении антиагрегантов для коррекции имеющихся нарушений гемостатического потенциала. При мониторинге и контроле антиагрегантной терапии у пациентов с политравмой с оценкой специфических эффектов и определением ее влияния на гемостатический потенциал цельной крови рекомендуется использование метода низкочастотной пьезотромбоэластографии, который позволяет врачу в режиме реального времени оценить влияние препаратов на всех этапах фибриногенеза.

Литература

1. Баешко А.А., Крючок А.Г., Корсак С.И., Юшкевич В.А. Клинико-патологоанатомический анализ послеоперационной ТЭЛА // Архив патологии. 2001. Т. 63, № 1. С. 23–27.

2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2008. 289 с.
3. Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумаров А.Б., Попов Е.Г. Проблемы оценки эффективности дезагрегатной терапии в клинической практике // Терапевтический архив. 2009. Т. 81, № 5. С. 41–46.
4. Зиганшина А.У. Антагонисты p2-рецепторов тромбоцитов: успехи, проблемы, перспективы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73, № 4. С. 38–43.
5. Комаров А.Л., Джалилова Г.В., Федоткина Ю.Я. Резистентность к клопидогрелу у больных ишемической болезнью сердца: лабораторный феномен или серьезная клиническая проблема? // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010. Т. 5, № 1. С. 12–19.
6. Косарев В.В., Баранов С.А. Фармакотерапия болевых феноменов в спине и верхних конечностях: место селективных ингибиторов ЦОГ-2 // Медицинский совет. 2012. № 8. С. 90–97.
7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики, форма Т. СПб., 2006. 40 с.
8. Рынденко С.В., Фесков А.Э., Чернов А.Л., Яковцов И.З. Повреждения опорно-двигательного аппарата: клиника, диагностика и лечение на этапах медицинской эвакуации // Медицина неотложных состояний. 2010. № 5. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14487>.
9. Angiolillo D.J., Suryadevara S., Capranzano P. [et al.]. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists // Catheter Cardiovasc Interv. 2009. Vol. 73, N 1. P. 1–14.
10. Halimeh S., Angelis Gd., Sander A. [et al.]. Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents // Clinical Pediatrics. 2010. Vol. 222, N 3. P. 158–163.
11. Vila P.M., Zafar M.U., Badmon J.J. Platelet reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy: a review // Platelets. 2009. Vol. 20, N 8. P. 531–538.

Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2015. N 1. P. 96–102.

Solovyev A.G., Udut V.V., Tutrin I.I., Karchagina O.S. Osobennosti farmakodinamiki antiagregatov v korrektsii tromboticheskikh oslozhnenii pri politravme [Pharmacodynamics of antiplatelet agents used for correction of thrombotic complications in polytrauma]

Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg
(Russia, 634028, Tomsk, Lenina Str., 3);
Siberian State Medical University (Russia, 634050, Tomsk, Moskovskiy tr., 2)

Solovyev Maksim Aleksandrovich – PhD Med. Sci., resident doctor, Department of therapeutic drug monitoring, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg (Russia, 634028, Tomsk, Lenina Str., 3); e-mail: m.a.solovyev@mail.ru;

Udut Vladimir Vasilyevich – Member, Russian Academy of Medical Sciences, Dr Med. Sci. Prof., chief laboratory of physiology, molecular and clinical pharmacology, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine name of E.D. Goldberg (Russia, 634028, Tomsk, Lenina Str., 3); e-mail: udutv@mail.ru;

Tutrin Ivan Illarionovich – Dr Med. Sci., professor chair of anesthesiology and reanimatology faculty training and retraining of specialists, Siberian State Medical University (Russia, 634050, Tomsk, Moskovskiy tr., 2);

Karchagina Olga Sergeevna – PhD Student laboratory of physiology, molecular and clinical pharmacology, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine name of E.D. Goldberg (Russia, 634028, Tomsk, Lenina Str., 3)

Abstract. To optimize antithrombotic therapy in critical situations, specific and pleiotropic effects of different groups of antiplatelet agents were studied at various stages of fibrinogenesis. It was revealed that in the early stages of blood coagulation (initiation / amplification), expressed specific antiplatelet effects of cyclooxygenase (COX-1) and ADP-receptor inhibitors are associated with increased thrombin activity and the formation of chronometric hypercoagulation. Phosphodiesterase inhibitors have lower specific antiplatelet effects and influence the changes in thrombin activity to a lesser extent, thus facilitating chronometric and structural hypocoagulation in subsequent stages of fibrinogenesis. The differences in pleiotropic effects of antiplatelet agents under study necessitate their careful selection for antithrombotic therapy. Particularly, in cases of increased thrombin activity phosphodiesterase blockers are pathogenetically justified. Given the impact of drugs on all stages of fibrinogenesis in thrombotic and hemorrhagic syndrome, antiplatelet agents should be used based on an individual assessment of hemostasis. To quickly assess hemostatic potential, low-frequency piezoelectric thromboelastography is recommended.

Keywords: antiplatelet agents, low-frequency piezoelectric thromboelastography, hemostatic potential, fibrinogenesis, personalized therapy.

References

1. Baeshko A.A., Kryuchok A.G., Korsak S.I., Yushkevich V.A. Kliniko-patologoanatomicheskii analiz posleoperatsionnoi TELA [Clinico-anatomopathological analysis of postoperative pulmonary embolism]. *Arkhiv patologii* [Archives of Pathology]. 2001. Vol. 63, N 1. Pp. 23–27. (In Russ.)
2. Barkagan Z.S., Momo A.P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narushenii gemostaza [Diagnosis and controlled therapy for hemostasis disorders]. Moskva. 2008. 289 p. (In Russ.)

3. Buryachkovskaya L.I., Uchitel' I.A., Sumarokov A.B., Popov E.G. Problemy otsenki effektivnosti dezagregatnoi terapii v klinicheskoi praktike [Problems of assessing the effectiveness of antiplatelet therapy in clinical practice]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archives]. 2009. Vol. 81, N 5. Pp. 41–46. (In Russ.)
4. Ziganshina A.U. Antagonisty r2-retseptorov trombotsitov: uspekhi, problemy, perspektivy [P2 receptor inhibitors: successes, problems and prospects]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2010. Vol. 73, N 4. Pp. 38–43. (In Russ.)
5. Komarov A.L., Dzhaliyeva G.V., Fedotkina Yu.Ya. Rezistentnost' k klopidoogrely u bol'nykh ishemicheskoi boleznyu serdtsa: laboratornyi fenomen ili ser'eznaya klinicheskaya problema? [Resistance to clopidogrel in patients with coronary heart disease: a laboratory phenomenon or a serious clinical problem?]. *Aktual'nye voprosy boleznei serdtsa i sosudov* [Actual problems of diseases of the heart and blood vessels.]. 2010. Vol. 5, N 1. Pp. 12–19. (In Russ.)
6. Kosarev V.V., Baranov S.A. Farmakoterapiya boleynkh fenomenov v spine i verkhnykh konechnostyakh: mesto selektivnykh inhibitorov TsOG-2 [Pharmacotherapy of pain phenomena in the back and upper limbs: a place of selective COX-2 inhibitors]. *Meditsinskii sovet* [Medical Council]. 2012. N 8. Pp. 90–97. (In Russ.)
7. Momot A.P. Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki, forma T [Pathology of hemostasis. Principles and algorithms for clinical and laboratory diagnosis, the shape of T]. Sankt-Peterburg. 2006. 40 p. (In Russ.)
8. Ryndenko S.V., Fes'kov A.E., Chernov A.L., Yakovtsov I.Z. Povrezhdeniya oporno-dvigatel'nogo apparata: klinika, diagnostika i lechenie na etapakh meditsinskoi evakuatsii [Damage to the musculoskeletal system: clinical features, diagnosis and treatment at stages of medical evacuation]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii* [Emergency medicine]. 2010. N 5. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/14487>. (In Russ.)
9. Angiolillo D.J., Suryadevara S., Capranzano P. [et al.]. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009. Vol. 73, N 1. Pp. 1–14.
10. Halimeh S., Angelis Gd., Sander A. [et al.]. Multiplate whole blood impedance point of care aggregometry: preliminary reference values in healthy infants, children and adolescents. *Clinical Pediatrics*. 2010. Vol. 222, N 3. Pp. 158–163.
11. Vila P.M., Zafar M.U., Badmon J.J. Platelet reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy : a review. *Platelets*. 2009. Vol. 20, N 8. Pp. 531–538.

Received 21.12.2014



Вышла в свет монография



Мельницкая Т.Б., Рыбников В.Ю., Белых Т.В. Психологическая концепция культуры безопасности жизнедеятельности населения радиоактивно загрязненных территорий : монография. – СПб. : Политехника-сервис, 2014. – 169 с.

ISBN 978-5-906555-90-8. Тираж 500 экз.

Представлены исследования психологических проблем безопасности жизнедеятельности населения радиоактивно загрязненных территорий после крупномасштабной аварии на Чернобыльской АЭС. Раскрыта психологическая концепция культуры безопасности жизнедеятельности населения, проживающего на радиоактивно загрязненных территориях. Концепция включает принципы, структурно-функциональную модель, психологические механизмы, психодиагностические процедуры оценки культуры безопасности. Приведены результаты эмпирических исследований авторов по оценке сформированности и ведущих компонентов культуры безопасности жизнедеятельности населения радиоактивно загрязненных территорий во взаимосвязи с социально-психологическими проблемами и стресс-факторами жизнедеятельности, гендерными и возрастными особенностями, зонами проживания.