



Протеомные аспекты резистентности к антитромбоцитарной терапии: механизмы, биомаркеры и перспективы персонализированного лечения (обзор литературы)

Косинова А. А.^{1,2}, Шелученко Г. А.^{1,3}, Асланов М. В.⁴, Гринштейн Ю. И.², Кастюк М. Р.¹

Обзор посвящен проблеме резистентности к антитромбоцитарной терапии (ацетилсалicyловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), которая повышает риск тромбозов, инфаркта и инсульта у кардиологических пациентов. Причины явления сложны и включают генетические, метаболические и воспалительные факторы. Ключевой фокус обзора — это применение современных протеомных технологий для углубленного изучения молекулярных основ резистентности. Высокоразрешающая масс-спектрометрия и методы изотопного мечения позволяют идентифицировать и количественно оценить тысячи белков в тромбоцитах, выявляя специфические протеомные сигнатуры, ассоциированные с нарушением ответа на терапию. Обзор суммирует результаты исследований, демонстрирующих изменения в протеоме тромбоцитов как в ответ на прием антиагрегантов, так и при развитии резистентности. Протеомный подход позволил идентифицировать специфические белки-биомаркеры, ассоциированные с резистентностью к антитромбоцитарной терапии, такие как THBS2, DECR1 для ацетилсалicyловой кислоты и SPON2, гаlectин-9 для клопидогрела, вовлеченные в активацию тромбоцитов, воспаление и метаболизм. Протеомный анализ открывает путь к персонализированной медицине, предлагая основы для новых диагностических тестов и стратегий преодоления резистентности.

Ключевые слова: протеом тромбоцита, резистентность к антитромбоцитарным препаратам, ацетилсалicyловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20203, <https://rscf.ru/project/25-25-20203/>, гранта Красноярского краевого фонда науки.

¹ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск; ²ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ³Больница Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск; ⁴НИИ проблем севера Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия.

Косинова А. А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории цифровых управляемых лекарств и терапии; доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-7412-2516, Шелученко Г. А. — м.н.с. лаборатории цифровых управляемых лекарств и терапии; врач-кардиолог, ORCID: 0009-0005-7349-646X, Асланов М. В. — аспирант, ORCID: 0009-0000-9569-7231, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования, ORCID: 0000-0002-4621-1618, Кастюк М. Р. — лаборант лаборатории цифровых управляемых лекарств и терапии, ORCID: 0009-0003-3743-7812.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tarskiha@mail.ru

ACK — ацетилсалicyловая кислота, АФК — активные формы кислорода, БТШ — белки теплового шока, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МС — масс-спектрометрия, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССС — сердечные сердечно-сосудистые события, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, СА II — карбоангидраза II, GAPDH — глициральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, iTRAQ — Isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation (изобарические метки для относительного и абсолютного количественного определения), PDI-A3 — белок дисульфидизомеразы-А3, SPON2 — белок спондина-2, THBS2 — тромbosпондин-2, TIMP1 — тканевой ингибитор металлопептидазы 1.

Рукопись получена 22.09.2025

Рецензия получена 15.10.2025

Принята к публикации 28.10.2025



Proteomic aspects of antiplatelet therapy resistance: mechanisms, biomarkers, and prospects for personalized treatment (review)

Kosinova A. A.^{1,2}, Sheluchenko G. A.^{1,3}, Aslanov M. V.⁴, Grinshteyn Yu. I.², Kastyuk M. R.¹

This review addresses the problem of resistance to antiplatelet therapy (acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), which increases the risk of thrombosis, myocardial infarction, and stroke in cardiac patients. The causes of this phenomenon are complex and include genetic, metabolic, and inflammatory factors. The key focus of this review is the application of modern proteomic technologies for an in-depth study of molecular mechanisms of resistance. High-resolution mass spectrometry and isotope labeling enable the identification and quantification of thousands of proteins in platelets, revealing specific proteomic signatures associated with impaired therapy response. This review summarizes the results of studies demonstrating changes in the platelet proteome both with response and resistance to antiplatelet therapy. A proteomic approach has identified specific protein biomarkers associated with antiplatelet therapy resistance, such as THBS2, DECR1 for acetylsalicylic acid, and SPON2, galectin-9 for clopidogrel, which are involved in platelet activation, inflammation, and metabolism. Proteomic analysis paves the way for personalized medicine, offering the basis for new diagnostic tests and strategies for overcoming resistance.

Keywords: platelet proteome, antiplatelet resistance, acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Relationships and Activities. Financial support by grant of the Russian Science Foundation № 25-25-20203, <https://rscf.ru/project/25-25-20203/>, grant of the Krasnoyarsk Regional Science Foundation.

¹Krasnoyarsk Scientific Center, Krasnoyarsk; ²Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ³Krasnoyarsk Scientific Center Hospital, Krasnoyarsk; ⁴Research Institute of Medical Problems of the North of the Krasnoyarsk Scientific Center, Krasnoyarsk, Russia.

Kosinova A. A.* ORCID: 0000-0002-7412-2516, Sheluchenko G. A. ORCID: 0009-0005-7349-646X, Aslanov M. V. ORCID: 0009-0000-9569-7231, Grinshteyn Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, Kastyuk M. R. ORCID: 0009-0003-3743-7812.

*Corresponding author:
tarskiha@mail.ru

Received: 22.09.2025 Revision Received: 15.10.2025 Accepted: 28.10.2025

For citation: Kosinova A.A., Sheluchenko G.A., Aslanov M.V., Grinshtein Yu. I., Kastyuk M.R. Proteomic aspects of antiplatelet therapy resistance: mechanisms, biomarkers, and prospects for personalized treatment (review). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(11):6608. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6608. EDN: QFUJLQ

Ключевые моменты

- Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) является распространенной и серьезной проблемой, значительно повышающей риск повторных тромботических событий (инфаркта, инсульта, тромбоза стента) несмотря на проводимую терапию.
- Высокоразрешающая масс-спектрометрия и методы изотопного мечения являются мощным инструментом для глубокого изучения молекулярных основ резистентности, позволяя идентифицировать тысячи белков в тромбоцитах и плазме.
- Протеомный анализ позволил обнаружить ключевые белки, ассоциированные с резистентностью, такие как THBS2, DECR1 (для аспирина), SPON2 и галектин-9 (для клопидогрела), которые участвуют в активации тромбоцитов, воспалении и метаболизме.
- Полученные протеомные данные закладывают основу для разработки новых диагностических тестов и алгоритмов стратификации риска, а в будущем — для целевых терапевтических вмешательств, направленных на преодоление резистентности и оптимизацию лечения.

Антитромбоцитарная терапия является основой профилактики тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В рамках первичной профилактики применение ацетилсалicyловой кислоты (ACK) приводит к снижению частоты серьезных сердечно-сосудистых событий (ССС), включая нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт и сердечно-сосудистую смерть, на 12% (отношение шансов (ОШ) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,84-0,92), преимущественно за счёт 20% снижения риска нефатального ИМ (0,18% vs 0,23% в год; Р<0,0001) [1].

Во вторичной профилактике у пациентов с установленным атеротромботическим заболеванием, включая перенесённый ИМ, монотерапия ACK снижает частоту ССС на 25% (ОШ 0,75; 95% ДИ: 0,72-0,78), с абсолютным снижением риска на 36 случаев на 1000 пациентов за 2 года. Нефатальный ИМ уменьшается на 33% (ОШ 0,67; 95% ДИ: 0,63-0,71), нефатальный инсульт — на 25% (ОШ 0,75; 95% ДИ: 0,69-0,82), ССС — на 16% (ОШ 0,84; 95% ДИ: 0,79-0,90) [1].

Key messages

- Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) is a common and serious problem, significantly increasing the risk of recurrent thrombotic events (myocardial infarction, stroke, stent thrombosis) despite ongoing therapy.
- High-resolution mass spectrometry and isotopic labeling are powerful tools for in-depth study of the molecular basis of resistance, enabling the identification of thousands of proteins in platelets and plasma.
- Proteomic analysis revealed key proteins associated with resistance, such as THBS2, DECR1 (for aspirin), SPON2, and galectin-9 (for clopidogrel), which are involved in platelet activation, inflammation, and metabolism.
- The obtained proteomic data lay the foundation for the development of novel diagnostic tests and risk stratification algorithms, and in the future, for targeted therapeutic interventions aimed at overcoming resistance and optimizing treatment.

У пациентов с высоким риском повторных ишемических событий, включая перенесённый острый коронарный синдром (ОКС) и чрескожные коронарное вмешательство (ЧКВ), продлённая двойная антиагрентная терапия с ACK и клопидогрелом снижает частоту ССС на 22% (6,4% vs 7,5%; отношение рисков (ОР) 0,78; 95% ДИ: 0,67-0,90) и сердечно-сосудистую смертность на 15% по сравнению с монотерапией ACK (2,3% vs 2,6%; ОР 0,85; 95% ДИ: 0,74-0,98) [2].

В исследовании TRITON-TIMI 38 комбинация прасугрела и ACK снижала риск ССС у пациентов после ОКС и ЧКВ на 19% по сравнению с клопидогрелом и ACK (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,73-0,90) за 15 мес. Аналогично, тикагрелор в сочетании с ACK снижал частоту ССС на 16% по сравнению с клопидогрелом и ACK (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,74-0,95) у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST и пациентов высокого и умеренного рисков с ИМ без подъёма сегмента ST после за 12 мес. наблюдения в исследовании PLATO [3].

Однако значительная межиндивидуальная вариабельность ответа на антитромбоцитарные препараты, такие как ACK, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор представляет собой серьезную проблему, повышая риск ССС (повышенный риск рецидива тромбозов, ИМ, ишемического инсульта и тромбоза стента) [4, 5].

Современные исследования демонстрируют значительные различия в распространённости и клиническом влиянии устойчивости к антитромбоцитарной терапии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, среди лиц, перенесших коронарное шунтирование, частота резистентности к АСК колеблется от 11,0% до 51,5%, что показано в наших ранних исследованиях [6] и подтверждено метаанализом, включавшим данные 3915 пациентов [7].

У пациентов после коронарного шунтирования устойчивость к клопидогрелю достигает 22% [7]. Этнические различия также играют немаловажную роль: у представителей европеоидной расы клопидогрел оказывается неэффективным в 32% случаев, тогда как у пациентов из других этнических групп этот показатель не превышает 1% [8]. При назначении двойной антитромбоцитарной терапии частота резистентности после коронарного шунтирования достигает 39%, что сопровождается ростом вероятности ССС (ОР 1,73, 95% ДИ: 1,06-2,83) [9].

По данным различных клинических исследований, частота высокой реактивности тромбоцитов на фоне терапии прасугрелом составляет от 1,6% до 25%, тикагрелором колеблется от 0% до 20% [10].

Географические различия в распространённости устойчивости к антитромбоцитарным препаратам также заслуживают внимания. Согласно данным, резистентность в Азии и Европе (27,3% и 25,7%, соответственно) превышает таковую в Африке и Америке (19,5% и 19,1%) [11].

Феномен резистентности к антитромбоцитарным средствам обусловлен комплексным взаимодействием генетических, метаболических, физиологических и воспалительных факторов, влияющих на эффективность ингибиции тромбоцитарной агрегации [12-14].

Полиморфизмы генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарственных препаратов (*CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP1A2*), мембранные рецепторы тромбоцитов (к фибриногену, коллагену, фактору Виллебранда, АДФ-рецепторы) и белки коагуляционного каскада, могут существенно изменять фармакокинетические и фармакодинамические характеристики препаратов [4, 15].

Помимо генетических факторов, альтернативные пути активации тромбоцитов, включая воспалительные медиаторы, атеросклеротические процессы, гиперлипидемию и эндотелиальную дисфункцию, могут снижать эффективность стандартных антиагрегантных схем [16, 17]. Патогенез резистентности к тикагрелору связан с нарушениями на этапах его всасывания и взаимодействия с рецептором, в отличие от клопидогрела, где ключевую роль играет метаболизм [5]. Резистентность к тикагрелору является многофакторным явлением, в основе которого лежат механизмы, снижающие биодоступность препа-

рата (опосредованные мембранным транспортером Р-гликопротеином и микробиотой) и изменяющие чувствительность рецептора-мишени (через регуляцию миРНК) [18, 19].

Хотя прасугрел в меньшей степени, чем клопидогрел, зависит от полиморфизма системы цитохрома Р450 (особенно *CYP2C19*), генетические вариации (например, носительство аллелей *CYP2C192* или **2C19*17*) или лекарственные взаимодействия, влияющие на активность *CYP3A4* и *CYP2B6*, могут потенциально снижать образование его активного метаболита [20]. Ряд клинических и лабораторных факторов ассоциирован с повышенным риском развития остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии прасугрелом. К ним относятся ожирение (индекс массы тела $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$), многососудистое поражение коронарных артерий, высокая исходная реактивность тромбоцитов и курение, а также нарушенный метаболический статус (повышенный уровень гликированного гемоглобина и липопротеинов низкой плотности) [21].

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых резистентности к антитромбоцитарным препаратам, патогенез этого явления до сих пор однозначно не определён. Это может быть связано как с использованием разнообразных методов диагностики, так и с транзиторным характером патологии.

Развитие современных протеомных технологий значительно расширило возможности изучения механизмов резистентности к антитромбоцитарной терапии. Высокоразрешающая масс-спектрометрия (МС) позволяет идентифицировать тысячи уникальных белков в протеоме тромбоцитов, выявляя молекулярные маркеры, ассоциированные с измененной функциональной активностью этих клеток. Методы тандемной МС, изотопного мечения (ICAT, Isobaric tag for relative and absolute quantitation (iTRAQ)) и жидкостной хроматографии обеспечивают детальную характеристику изменений в экспрессии белков, участвующих в сигнальных путях агрегации, адгезии и секреции. Протеомный анализ может позволить не только выявлять механизмы резистентности, но и формировать предполагаемые персонализированные терапевтические стратегии, ориентированные на специфические молекулярные профили пациентов [22].

Благодаря протеомным исследованиям тромбоцитов были идентифицированы многие новые сигнальные белки и рецепторы, некоторые из которых рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени [23].

Методология исследования

Поиск литературных источников проводился в научных базах данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eLIBRARY.RU (<https://elibrary.ru/>), Embase ([embase.com](https://www.embase.com)), Web of science (<https://www.webofscience>.

com), Google Scholar (scholar.google.com) за период 2005-2025гг на основе сочетаний ключевых слов и их комбинаций: "резистентность к антитромбоцитарной терапии", "резистентность к Ацетилсалициловой кислоте", "резистентность к клопидогрелу", "резистентность к прасугрелу", "резистентность к тикагрелору", "протеом тромбоцита", "протеом тромбоцита при резистентности к антитромбоцитарной терапии", "антитромбоцитарная терапия", "ацетилсалициловая кислота", "клопидогрел", "prasugrel", "ticagrelor".

Результаты

Методы исследования протеома тромбоцитов

Совершенствование высокоразрешающей МС привело к значительному повышению аналитической чувствительности метода, что позволило существенно расширить диапазон идентифицируемых белковых молекул в протеоме тромбоцитов. В частности, использование количественной МС способствовало детекции от 3000 до 5000 уникальных белков, что свидетельствует о высокой молекулярной сложности и функциональном разнообразии этих клеточных элементов, а также о сложности их регуляторных механизмов [22, 23].

Методологический спектр включает как гель-ориентированные, так и безгелевые подходы [22-24]. Несмотря на то, что традиционный двухмерный электрофорез обладает высокой разделяющей способностью, он имеет ограничения при детекции гидрофобных и низкоэкспрессируемых белков, что обуславливает необходимость перехода к более чувствительным технологиям. В связи с этим современные гель-независимые методы, включая многоразмерную белковую идентификацию методом тандемной жидкостной хроматографии и МС и высокоэффективную жидкостную хроматографию с тандемной МС, позволяют регистрировать как базальные, так и индуцированные изменения в протеомном профиле тромбоцитов [22, 23].

Кроме того, количественная оценка экспрессии белков достигается посредством методик стабильной изотопной маркировки, таких как сравнительный анализ меченых аффинных меток и количественная изотопная аффинная маркировка (iTRAQ) — изобарическая метка для относительного и абсолютного количественного определения. Этот подход позволяет проводить сравнительное количественное профилирование белков в нескольких биологических образцах одновременно. Метод заключается в мечении пептидов из разных проб изотопно-кодированными метками, которые при тандемной МС высвобождают репортерные ионы. Интенсивность последних используется для расчета относительной концентрации исходных пептидов. Технологии МС позволяют не только детектировать белковые компоненты тромбоцитов, но и детально сравнивать их уровни в контексте раз-

личных физиологических и патологических состояний [24]. В частности, изучение количественного состава белков тромбоцита с помощью МС является критически важным для изучения изменений при атеротромбозе, ОКС и других сердечно-сосудистых патологиях, сопровождающихся гиперактивацией системы гемостаза [25].

Следует подчеркнуть, что критический аспект протеомных исследований тромбоцитов заключается в стандартизации методологии подготовки образцов, поскольку вариабельность преаналитических факторов существенно влияет на воспроизводимость результатов. В частности, для выделения тромбоцитов, пригодных для последующего протеомного анализа, широко применяют буферные системы (например, модифицированный Tyrode's), которые поддерживают физиологический pH и осмотическое давление, предотвращая осмотический шок и артефакты изменения белкового состава. Для ингибирования спонтанной активации в среду добавляют апиразу, расщепляющую внеклеточный АДФ — ключевой индуктор агрегации, а также простагландин E1 или простациклин I2, которые повышают внутриклеточный уровень циклического аденоцимонофосфата, подавляя сигнальные пути активации. Это позволяет получить нативную протеомную картину, не искаженную процессами дегрануляции и агрегации [26]. Кроме того, преаналитические переменные, включая временной промежуток между взятием крови и выделением тромбоцитов, условия хранения образцов, а также возможные артефакты, связанные с процессом центрифugирования, оказывают значительное влияние на качественный и количественный состав исследуемого протеома [27].

Изменения протеома тромбоцитов, возникающие на фоне приема антиагрегантных препаратов (АСК, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор)

Используя электрофорез белков в полиакриламидном геле и МС, были выявлены различия в профилях высвобождаемых белков: АСК вызывала общее снижение количества секретируемых белков независимо от типа агониста [28]. В дальнейшем с помощью двухмерного электрофореза и МС были обнаружены значимые различия между пациентами с устойчивостью и чувствительностью к АСК при стабильной ишемической болезни сердца, включая изменения в белках, связанных с энергетическим метаболизмом, цитоскелетом, окислительным стрессом и клеточным выживанием [29]. Протеомные технологии следующего поколения (iTRAQ) позволили выявить более тонкие эффекты АСК. В работе Shah P, et al. было показано, что АСК влияет на статус N-гликозилирования белков в тромбоцитах. Среди ~800 идентифицированных сайтов N-гликозилирования значимые изменения под действием АСК были выявлены для тканевого ингибитора металлопептидазы 1 (TIMP1). TIMP1 играет

важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса и целостности сосудов, параллельно он функционирует как цитокин, стимулирующий пролиферацию клеток и активирующий сигнальные пути через receptor CD63. Было обнаружено, что в условиях активации коллагеном применение ACK приводит к накоплению TIMP1 в лизатах тромбоцитов и, соответственно, снижению его секреции в супернатант, что свидетельствует о подавлении ACK высвобождения этого белка [30]. Этот феномен подтверждает, что эффект ACK не ограничивается только агрегацией, но также распространяется на важный процесс секреции биологически активных молекул.

Huang J, et al. более подробно изучали влияние ACK на тромбоциты, выявили, что этот препарат может N-ацетилировать не только комплекс тромбоксансинтазы, но и многие другие белки. Это означает, что механизм действия препарата сложнее, чем просто блокирование синтеза тромбоксана. Хотя прямая связь с резистентностью не установлена, это изменение указывает на то, что ACK может модулировать и другие пути, связанные с функцией тромбоцитов и ремоделированием сосудов [31].

Протеом тромбоцитов также изучался у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших ЧКВ, на фоне терапии клопидогрелом [32]. Нагрузочная доза клопидогрела (600 мг) вызвала значительное ингибирование всех маркеров активации тромбоцитов как в проточной цитометрии, так и в тестах на агрегацию. Белки, обнаруженные МС, были вовлечены в перестройку цитоскелета (профилин-1, кальпаин, α -растворимый белок прикрепления NSF, тромбоспондин), в энергетический метаболизм (убиквитин-подобный модификатор-активирующий фермент 1, протеин-L-изоаспартат-(D-аспартат) О-метилтрансфераза и нуклеозиддифосфаткиназа В). Кроме того, был идентифицирован белок теплового шока (БТШ) — иммуноглобулин-связывающий белок (БТШ78 (HSPA5)), который, наряду со стресс-индированным фосфопротеином 1, является маркером активации клеточного стрессового ответа [32, 33].

В другом исследовании сравнивали эффекты двойной антиагрегантной терапии (ACK + клопидогрел) и монотерапии ACK у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и стабильным течением ишемической болезни сердца [34]. Было показано, что добавление клопидогрела к терапии ACK привело к снижению экспрессии ограниченного числа белков, связанных с организацией цитоскелета, сократительным аппаратом, энергетическим метаболизмом, воспалением и антиоксидантной системой. В частности, уменьшилась экспрессия актин-связывающего белка (изоформы 2 и 5), лактатдегидрогеназы, бета-цепи фибриногена (изоформа 5), Ras-связанного белка Rab-7b (изоформы 1 и 6), изоформы 1 белка дисульфидизомеразы-A3 (PDI-A3), изоформы 4 серотрансферрина и иммуно-

глобулиновой тяжелой цепи [34]. Поскольку масштабной перестройки протеома обнаружено не было, авторы сделали вывод об отсутствии значимого дополнительного ингибирующего эффекта двойной терапии по сравнению с монотерапией ACK. При этом уровень тромбоцитарного фактора 4, маркера активации тромбоцитов *in vivo*, не различались между группами [34].

Протеомные изменения тромбоцитов при резистентности к антиагрегантным препаратам (ACK, клопидогрел, прасутрел, тикагрелор)

Применение ACK у пациентов с устойчивостью к препарату приводит к двукратному увеличению экспрессии гликопротеина IIIa, что способствует усиленному связыванию фибриногена и увеличивает риск тромбообразования. Подобные изменения выявлены в когортном исследовании, включавшем 93 здоровых добровольца, получавших ACK в дозе 300 мг/сут. в течение 28 дней, где частота резистентности составила 2,2% (подтверждена при уровне агрегации тромбоцитов в ответ на арахидоновую кислоту >20%) [35].

В работе Mateos-Cáceres PJ, et al. [29] отличия в протеоме тромбоцитов резистентных и чувствительных к ACK пациентов затрагивают белки, участвующие в организации цитоскелета, энергетическом метаболизме, окислительном стрессе и клеточном выживании. У резистентных пациентов наблюдалось значительное снижение экспрессии белков, регулирующих динамику актина: снижение экспрессии изотипов 2 и 3 прекурсора гельсолина. Гельсолин играет ключевую роль в деполимеризации актиновых филаментов, необходимой для изменения формы и активации тромбоцитов [36]. Снижение экспрессии изотипа 1 F-актин-каппирующего белка ($p=0,04$). Этот белок контролирует рост актиновых филаментов, и его снижение оказывает нарушение регуляции цитоскелета [37]. Наблюдались противоречивые изменения в ключевых ферментах гликолиза: повышенная экспрессия глицеральдегида-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH) у резистентных пациентов и сниженная экспрессия альдолазы (подтверждено вестерн-блоттингом). При этом содержание пирувата не различалось между группами. Повышение GAPDH может быть компенсаторным механизмом в ответ на снижение активности альдолазы для поддержания уровня гликолиза. Помимо метаболической роли, повышенная экспрессия GAPDH ассоциирована с апоптозом [38]. У резистентных пациентов выявлено снижение антиоксидантной защиты — снижение экспрессии глутатион-S-трансферазы. Этот фермент играет ключевую роль в детоксикации и защите клеток от окислительного повреждения [39]. Также наблюдалось снижение экспрессии PDI-A3 ($p=0,01$). PDI-A3 участвует в образовании правильных дисульфидных связей в белках и также обладает антиоксидантной активностью [40]. Снижение уровня этих белков может делать тромбоциты более уязвимыми перед активными формами

кислорода (АФК). Наблюдалось снижение экспрессии шаперонов и регуляторных белков: повышенная экспрессия изотипа хлоридного внутриклеточного канала 1. Поскольку активация хлоридных каналов в тромбоцитах зависит от внутриклеточного кальция, авторы выдвигают гипотезу, что это наблюдение может служить индикатором повышенного уровня свободного кальция в тромбоцитах, что характерно для их предварительной активации [29, 41].

Снижение экспрессии изотипов БТШ — БТШ60 (1 и 4) и БТШ71 (2 и 3) ($p < 0,05$). БТШ играют ключевую роль в защите клеток от стресса и предотвращении апоптоза [42]. Снижение ингибитора диссоциации Rho-GDP также ассоциировано с усилением апоптоза [43]. Тромбоциты резистентных пациентов могут находиться в состоянии повышенного апоптоза и иметь более короткий срок жизни, что потенциально может способствовать повышенному тромбообразованию за счет более высокого обновления путем тромбоцитов [29].

С помощью целевого протеомного анализа 184 белков из панелей Olink Cardiovascular II и III и алгоритма Boruta random forest (метода машинного обучения) были идентифицированы белки, значимо связанные с резистентностью. Для АСК: гормон роста, тромбо-спондин-2 (THBS2) и митохондриальный фермент DECR1. Для клопидогрела: наблюдалась повышенная регуляция девяти белков плазмы: галектин-9 (Gal-9 LGALS9), лиганд хемокина 1 мотива X-C, сериновая протеаза 8, трансглутамина 2, кластер дифференциации 84, карбоксипептидаза B1, TREM-подобный транскрипт 2, фактор дифференциации роста 2 и параоксоназа 3 [44].

Повышенные уровни THBS2 и DECR1 у пациентов с резистентностью к АСК коррелировали с тяжестью заболевания периферических артерий (классификация Fontaine III), что указывает на его роль в прогрессировании атеросклероза и в тромботических осложнениях. THBS2 — это гликопротеин внеклеточного матрикса, принадлежащий к семейству тромбоспондинов. Он участвует в межклеточной коммуникации, ангиогенезе и воспалении. В отличие от THBS1 (тромбоспондина-1), который в основном экспрессируется тромбоцитами, THBS2 продуцируется эндотелиальными клетками, фибробластами и гладкомышечными клетками сосудов. THBS2 может способствовать прокоагулянтной активности и усилиению адгезии тромбоцитов через взаимодействие с интегринами и другими рецепторами [45].

DECR1 — митохондриальный фермент, участвующий в β -окислении полиненасыщенных жирных кислот. Он преобразует 2,4-диеноил-КоА в 3-еноил-КоА, играя ключевую роль в энергетическом метаболизме клеток. Предполагается, что DECR1 может влиять на активацию тромбоцитов через изменение их метаболического состояния. Например, при нару-

шении β -окисления жирных кислот повышается выработка АФК, что усиливает окислительный стресс и гиперактивацию тромбоцитов [46]. Обнаружение вышеупомянутых белков в плазме пациентов с заболеваниями периферических артерий позволяет рассматривать их как перспективные биомаркеры для персонализированного подхода к антитромбоцитарной терапии [36].

Аналогично, у пациентов с резистентностью к клопидогрелу повышенная экспрессия белка спондина-2 (SPON2) ассоциировалась с более тяжелыми стадиями заболевания [36]. SPON2 — это внеклеточный матрикский белок, принадлежащий к семейству спондинов. Вырабатывается преимущественно иммунными клетками, активирует врожденный иммунитет через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами, участвует в рекрутировании лейкоцитов в очаги воспаления. SPON2 может связываться с поверхностными рецепторами тромбоцитов (например, интегринами), усиливая их адгезию и активацию [45]. Возможно, взаимодействуя с рецепторами тромбоцитов, SPON2 может обходить блокирующее действие клопидогрела на P2Y₁₂-рецепторы.

При изучении молекулярных механизмов устойчивости к антиагрегантной терапии обнаружены ключевые различия в протеоме резистентных пациентов. В случае устойчивости к АСК в работе Jakubowski M, et al. единственным дифференциальным белком, выявленным методом жидкостной хроматографии с МС, оказалась карбоангидраза II (СА II) [47]. СА II — это фермент, который катализирует обратимое превращение углекислого газа и воды в угольную кислоту, участвует в регуляции pH. Можно предположить несколько гипотетических механизмов, как СА-II влияет на эффективность АСК. Активность тромбоцитов сильно зависит от внутриклеточного pH. СА-II, быстро продуцируя ионы H⁺, может способствовать закислению цитоплазмы тромбоцита. Это изменение pH может влиять на активность ферментов, включая циклооксигеназу-1 — главную мишень АСК. Изменение среды может делать фермент менее восприимчивым к ингибированию АСК. Кислый pH может усиливать активационные сигналы внутри тромбоцита, делая его в целом более "воздбудимым" и склонным к агрегации, несмотря на прием АСК. В некоторых клетках СА II ассоциирована с генерацией АФК. Окислительный стресс является известным фактором, способствующим резистентности к АСК, т.к. он может напрямую активировать тромбоциты через альтернативные, не зависящие от ЦОГ-1 пути (например, через изопростаны) [48].

Заключение

Резистентность к антитромбоцитарной терапии остается одной из ключевых проблем современной кардиологии и неврологии, значительно повышая риск

тромботических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями.

Проблема резистентности к антитромбоцитарной терапии представляет собой сложный клинический феномен, в основе которого лежит не просто недостаточное ингибирование одной мишени (ЦОГ-1 или P2Y₁₂-рецептора), а системная перестройка функционального состояния тромбоцитов. Как демонстрируют данные протеомных исследований, у пациентов с резистентностью формируется особый молекулярный профиль, затрагивающий ключевые клеточные программы:

- изменение структурно-функционального состояния тромбоцита: снижение экспрессии белков, регулирующих динамику актина (гельсолин, F-актин-капирирующий белок), указывает на фундаментальные нарушения в механизмах изменения формы и готовности тромбоцита к активации;

- метаболическое перепрограммирование: противоречивые изменения в ключевых ферментах гликолиза (повышение GAPDH при снижении альдолазы) свидетельствуют об адаптации энергетического метаболизма, направленной на поддержание функциональной активности в условиях терапии;

- окислительный дисбаланс и клеточный стресс: снижение уровня антиоксидантной защиты (глутатион-S-трансфераза, PDI-A3) и БТШ (БТШ60, БТШ71) создает прооксидантный и провоспалительный фон, повышающий общую реактивность тромбоцитарного пула.

Протеомные технологии позволили перейти от констатации феномена резистентности к пониманию его молекулярной архитектоники. Идентификация специфических белков-маркеров в плазме крови (THBS2, DECR1, SPON2, галектин-9) открывает новые диагностические перспективы. Эти белки, являясь не внутритромбоцитарными, а системными сигналами, отражают вовлеченность в процесс эндотелия, им-

мунной системы и метаболических путей, что может объяснить неэффективность преодоления резистентности лишь за счет увеличения дозы стандартного антиагреганта.

Таким образом, резистентность предстает не как "нечувствительность к препарату", а как особое патофизиологическое состояние системы гемостаза в целом. Можно предположить, что дальнейший прогресс в этой области будет связан с интеграцией протеомных профилей в комплексные прогностические модели, учитывающие генетические, метаболические и клинические параметры пациента. Это может создать основу для персонализированной терапии, где выбор антиагреганта и его дозы будет определяться индивидуальным молекулярным ландшафтом пациента, а не только клинической ситуацией.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-20203, <https://rscf.ru/project/25-25-20203/>, гранта Красноярского краевого фонда науки.

Заявление. Коллектив авторов статьи уведомляет об использовании искусственного интеллекта (ИИ) ("DeepSeek") в оформлении рукописи. А именно, ИИ был использован в поиске и исправлении стилистических ошибок в тексте, в составлении краткого резюме, а также в форматировании пристатейного списка литературы согласно правилам журнала. Коллектив авторов заявляет об отсутствии использования ИИ в таких целях, как разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания, поиск и обработка научной информации, интеллектуальная обработка научных источников. В данных целях использовался исключительно творческий труд коллектива авторов.

Литература/References

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71.
2. Dobesh PP, Finks SW, Trujillo TC. Dual Antiplatelet Therapy for Long-term Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Events. *Clin Ther*. 2020;42(10):2084-97. doi:10.1016/j.clinthera.2020.08.003.
3. Berger JS. Oral Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018;18(6):457-72. doi:10.1007/s40256-018-0291-2.
4. Krishnan K, Nguyen T, Appleton JP, et al. Antiplatelet Resistance: A Review of Concepts, Mechanisms, and Implications for Management in Acute Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke Vasc Interv Neurol*. 2023;3(3):e000576. doi:10.1161/SVIN.0000000000000576.
5. He S, Lin Y, Tan Q, et al. Ticagrelor Resistance in Cardiovascular Disease and Ischemic Stroke. *J Clin Med*. 2023;12(3):1149. doi:10.3390/jcm12031149.
6. Grinshtein Yu, Kosinova AA, Grinshtein Yu, et al. Antiplatelet therapy control: credibility gap or search for new decisions? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(6):682-89. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(6):682-89. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-6-682-689.
7. Thet MS, Khosravi A, Egbulonu S, et al. Antiplatelet Resistance in Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review. *Surg Res Pract*. 2024;2024:1807241. doi:10.1155/2024/1807241.
8. Cencer S, Ahrar A, Miller M, et al. Prevalence of Antiplatelet Resistance in Patients with Noncardioembolic Stroke. *Neurology*. 2024;102(7):P1-5. doi:10.1212/WNL.0000000000205338.
9. Comanici M, Bhudia SK, Marcin N, et al. Antiplatelet Resistance in Patients Who Underwent Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 2023;206:191-9. doi:10.1016/j.amjcard.2023.08.063.
10. Verdoia M, Pergolini P, Nardin M, et al. Ticagrelor and prasugrel in acute coronary syndrome: A single-arm crossover platelet reactivity study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021;22(8):686-92. doi:10.2459/JCM.0000000000001182.
11. Tran SG, Tran TKM, Nguyen TS, et al. Early detection of resistance to dual antiplatelet therapy in patients who have undergone percutaneous coronary intervention using the VerifyNow test and associated factors. *Med Int*. 2024;4(6):56. doi:10.3892/mi.2024.180.
12. Danielak D, Pawlak K, Główka F, et al. Influence of Genetic and Epigenetic Factors of P2Y12 Receptor on the Safety and Efficacy of Antiplatelet Drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(3):621-36. doi:10.1007/s10557-022-07370-8.

13. Machal J, Hlinomaz O. Efficacy of P2Y12 Receptor Blockers After Myocardial Infarction and Genetic Variability of their Metabolic Pathways. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(1):35-40. doi:10.2174/157016111666180330091928.
14. Goncharov MD, Grinshteyn Yul, Savchenko AA, et al. Molecular and metabolic characteristics of changes in the platelet sensitivity to antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease before and after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4442. (In Russ.) Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. и др. Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4442. doi:10.15829/1560-4071-2021-4442.
15. Hou X. Epoxidase inhibitor-aspirin resistance and the relationship with genetic polymorphisms: a review. *J Int Med Res.* 2024;52(2):03000605241230429. doi:10.1177/03000605241230429.
16. Zhang F, Zheng H. Clinical Predictors of Aspirin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med.* 2025;26(1):26009. doi:10.31083/RCM26009.
17. Maltseva AN, Kosinova AA, Grinshteyn Yul, et al. Association of intercellular interaction with the level of the P-selectin gene in the development of resistance to acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(S8):116-7. (In Russ.) Мальцева А.Н., Косинова А.А., Гринштейн Ю.И. и др. Ассоциация межклеточного взаимодействия с уровнем гена P-селектина в развитии резистентности к Ацетилсалациловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(S8):116-7. EDN: WCNKJZ.
18. Chen YC, Lin FY, Lin YW, et al. Platelet MicroRNA 365-3p Expression Correlates with High On-treatment Platelet Reactivity in Coronary Artery Disease Patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019;33:129-37. doi:10.1007/s10557-018-6844-4.
19. Foley SE, Tuohy C, Dunford M, et al. Gut microbiota regulation of P-glycoprotein in the intestinal epithelium in maintenance of homeostasis. *Microbiome.* 2021;9(1):183. doi:10.1186/s40168-021-01137-3.
20. Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J.* 2019;17:11. doi:10.1186/s12959-019-0197-5.
21. Blaško P, Samoš M, Bolek T, et al. Resistance on the Latest Oral and Intravenous P2Y12 ADP Receptor Blockers in Patients with Acute Coronary Syndromes: Fact or Myth? *J Clin Med.* 2022;11(23):7211. doi:10.3390/jcm11237211.
22. Aslan JE. How can we use proteomics to learn more about platelets? *Platelets.* 2023;34(1):2217932. doi:10.1080/09537104.2023.2217932.
23. Chaudhary PK, Upadhyaya S, Kim S, et al. The Perspectives of Platelet Proteomics in Health and Disease. *Biomedicines.* 2024;12(3):585. doi:10.3390/biomedicines12030585.
24. Alexović M, Sabo J, Longuespée R. Microproteomic sample preparation. *Proteomics.* 2021;21(9):e2000318. doi:10.1002/pmic.202000318.
25. Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(5):329-33. doi:10.1097/MOH.0b013e32832e9dc6.
26. Hechler B, Dupuis A, Mangin PH, Gachet C. Platelet preparation for function testing in the laboratory and clinic: Historical and practical aspects. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):615-25. doi:10.1002/rth2.12240.
27. Halvey P, Farutin V, Koppes L, et al. Variable blood processing procedures contribute to plasma proteomic variability. *Clin Proteomics.* 2021;18(1):5. doi:10.1186/s12014-021-09311-3.
28. Coppinger JA, O'Connor R, Wynne K, et al. Moderation of the platelet releasate response by aspirin. *Blood.* 2007;109(11):4786-92. doi:10.1182/blood-2006-07-038539.
29. Mateos-Caceres PJ, Macaya C, Azcona L, et al. Different expression of proteins in platelets from aspirin-resistant and aspirin-sensitive patients. *Thromb Haemost.* 2010;103(1):160-70. doi:10.1160/TH09-05-0290.
30. Shah P, Yang W, Sun S, et al. Platelet glycoproteins associated with aspirin-treatment upon platelet activation. *Proteomics.* 2017;17(6):1600199. doi:10.1002/pmic.201600199.
31. Huang J, Zhang P, Solari FA, et al. Molecular proteomics and signalling of human platelets in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9860. doi:10.3390/ijms22189860.
32. Volpi E, Giusti L, Ciregia F, et al. Platelet proteome and clopidogrel response in patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Biochem.* 2012;45(10-11):758-65. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.03.031.
33. Gianazza E, Brioschi M, Baetta R, et al. Platelets in healthy and disease states: from biomarkers discovery to drug targets identification by proteomics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4541. doi:10.3390/ijms21124541.
34. Azcona L, Lopez Farre AJ, Jimenez Mateos-Caceres P, et al. Impact of clopidogrel and aspirin treatment on the expression of proteins in platelets from type-2 diabetic patients with stable coronary ischemia. *J Pharm Sci.* 2012;101(8):2821-32. doi:10.1002/jps.23195.
35. Floyd CN, Ferro A. Increased platelet expression of glycoprotein IIIa following aspirin treatment in aspirin-resistant but not aspirin-sensitive subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(2):320-8. doi:10.1111/bcp.12332.
36. Paul M, Hong F, Falet H, et al. Gelsolin regulates receptor-mediated and fluid-phase endocytosis in platelets. *J Thromb Haemost.* 2024;22(9):2601-7. doi:10.1016/j.jtha.2024.05.010.
37. Goode BL, Eskin J, Shekhar S. Mechanisms of actin disassembly and turnover. *J Cell Biol.* 2023;222(12):e202309021. doi:10.1083/jcb.202309021.
38. Sohn JY, Kwak HJ, Rhim JH, et al. AMP-activated protein kinase-dependent nuclear localization of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase in senescent human diploid fibroblasts. *Aging (Albany NY).* 2022;14(1):4-27. doi:10.18632/aging.203825.
39. Guo Y, Liu Y, Zhao S, et al. Oxidative stress-induced FABP5 S-glutathionylation protects against acute lung injury by suppressing inflammation in macrophages. *Nat Commun.* 2021;12(1):7094. doi:10.1038/s41467-021-27428-9.
40. Chamberlain N, Ruban M, Mark ZF, et al. Protein Disulfide Isomerase A3 Regulates Influenza Neuraminidase Activity and Influenza Burden in the Lung. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1078. doi:10.3390/ijms23031078.
41. Abbonante V, Gruppi C, Battiston M, et al. Ablation of collagen VI leads to the release of platelets with altered function. *Blood Adv.* 2021;5(23):5150-63. doi:10.1182/bloodadvances.2020002671.
42. Singh MK, Shin Y, Ju S, et al. Heat Shock Response and Heat Shock Proteins: Current Understanding and Future Opportunities in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4209. doi:10.3390/jims25084209.
43. Qi YX, Qu MJ, Yan ZQ, et al. Rho-GDP dissociation inhibitor alpha downregulated by low shear stress promotes vascular smooth muscle cell migration and apoptosis: a proteomic analysis. *Cardiovasc Res.* 2008;80(1):114-22. doi:10.1093/cvr/cvn174.
44. Baidildinova G, Pallares Robles A, ten Cate V, et al. Plasma protein signatures for high on-treatment platelet reactivity to aspirin and clopidogrel in peripheral artery disease. *Thromb Res.* 2023;230:105-18. doi:10.1016/j.thromres.2023.08.017.
45. Gawryś K, Turek-Jakubowska A, Gawryś J, et al. Platelet-Derived Drug Targets and Biomarkers of Ischemic Stroke-The First Dynamic Human LC-MS Proteomic Study. *J Clin Med.* 2022;11(5):1198. doi:10.3390/jcm11051198.
46. Aqeel A, Akram A, Ali M, et al. Mechanistic insights into impaired β-oxidation and its role in mitochondrial dysfunction: A comprehensive review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2025;223:111700. doi:10.1016/j.diabres.2024.111700.
47. Jakubowski M, Dębski J, Szahidewicz-Krupska E, et al. Platelet Carbonic Anhydrase II, a Forgotten Enzyme, May Be Responsible for Aspirin Resistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:3132063. doi:10.1155/2017/3132063.
48. Combs JE, Andring JT, McKenna R. Neutron crystallographic studies of carbonic anhydrase. *Methods Enzymol.* 2020;634:281-309. doi:10.1016/bs.mie.2020.01.003.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Академгородок, д. 50, Красноярск, 660036, Россия; ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия; Больница Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук — обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН, ул. Академгородок, д. 50, Красноярск, 660036, Россия; НИИ проблем севера Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Шахтеров, д. 25, Красноярск, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Krasnoyarsk Scientific Center, Akademgorodok St., 50, Krasnoyarsk, 660036, Russia; Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Krasnoyarsk Scientific Center Hospital, Akademgorodok St., 50, Krasnoyarsk, 660036, Russia; Research Institute of Medical Problems of the North of the Krasnoyarsk Scientific Center, Shakhterov St., 25, Krasnoyarsk, Russia.