pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

THE DIFFERENCE BETWEEN THROMBOSIS AND ATHEROSCLEROSIS: BIOCHEMICAL DISSECTION OF TWO PATHOPHYSIOLOGICAL CONTINUUMS

Abdukadirova Nasibaxon Afzalxujaevna

Tashkent Kimyo International University

https://doi.org/10.5281/zenodo.20303783

Abstract (Extended): Atherosclerosis and thrombosis have long been considered links in a single chain (atherothrombosis), yet their biochemical drivers, temporal dynamics, and molecular effectors are fundamentally different. Atherosclerosis is a lipid-centric, inflammatory-fibroproliferative disease triggered by the subendothelial accumulation of modified apoB-containing lipoproteins. Thrombosis is a protease cascade aimed at fibrin polymerization, activated either by endothelial injury (extrinsic pathway) or by contact activation of plasma factors (intrinsic pathway). This review provides a level-by-level comparison, from genes and single nucleotide polymorphisms to metabolic networks and clinical biomarkers.

РАЗНИЦА МЕЖДУ ТРОМБОЗОМ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ: БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИССЕКЦИЯ ДВУХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОНТИНУУМОВ

Абдукадирова Насибсхон Афзалхужаевна
Ташкентский Международный Университет Кимё

Аннотация (Extended): Атеросклероз и тромбоз долгое время рассматривались как звенья одной цепи (атеротромбоз), однако их биохимические драйверы, временная динамика и молекулярные эффекторы принципиально различны. Атеросклероз — это липидцентричное, воспалительно-фибропролиферативное заболевание, запускаемое субэндотелиальным накоплением модифицированных апоВ-содержащих липопротеинов. Тромбоз — это протеазный каскад, направленный на полимеризацию фибрина, активируемый либо повреждением эндотелия (внешний путь), либо контактной активацией плазменных факторов (внутренний путь). В данном обзоре представлено поуровневое сравнение: от генов и однонуклеотидных полиморфизмов до метаболических сетей и клинических биомаркеров.

1. Иерархия биохимических различий

Ген / Локус	Ассоциация с атеросклерозом	Ассоциация с тромбозом
PCSK9	Gain-of-function → ↓ LDLR → ↑ LDL → атерогенез	Нет прямой связи
LDLR	Мутации → семейная гиперхолестеринемия → атеросклероз	Не связан

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

F2 (протромбин)	Не связан (кроме опосредованного через PAR-1)	Мутации (G20210A) → ↑ тромбина → тромбофилия
F5 (фактор V)	Не связан	Мутация Лейден (Arg506Gln) → резистентность к протеину С
ITGA2, ITGB3	Влияют на адгезию моноцитов (минорно)	Полиморфизмы GPIa (α2β1) и GPIIIa (β3) → ↑ агрегации тромбоцитов
CDKN2A/B (9p21)	Сильнейший локус риска атеросклероза (снижение экспрессии ANRIL)	Не ассоциирован

1.1. Генетический уровень

Вывод: Локусы риска практически не пересекаются. Атеросклероз — это заболевание генов липидного метаболизма и воспаления; тромбоз — генов коагуляционного каскада и функции тромбоцитов.

1.2. Эпигенетический уровень

- **Атеросклероз**: Гиперметилирование промотора *eNOS* → ↓ продукции NO; гипометилирование *IL-6* и *MMP-9*. МикроРНК: miR-33 подавляет ABCA1 (нарушая обратный транспорт холестерина); miR-155 усиливает воспаление.

- **Тромбоз**: Гипометилирование промотора *F3* (ген тканевого фактора) в моноцитах у пациентов с сахарным диабетом. miR-126 из тромбоцитов ингибирует P2RY12 и VCL; miR-223 подавляет экспрессию GPIbβ. Дефицит miR-145 ведет к ↑ активности фактора X.

2. Клеточная биохимия: главные исполнители

2.1. Атеросклероз: судьба макрофага

1. **Инфильтрация** моноцитов (хемоаттрактант MCP-1/CCL2) → дифференцировка в макрофаги.

2. **Поглощение модифицированных ЛНП** через SR-A1, CD36, LOX-1 (скавенджер-рецепторы без обратной связи по внутриклеточному холестерину).

3. **Образование пенистых клеток** — этерификация холестерина ферментом ACAT1, накопление липидных капель.

4. **Сигналы гибели**: ER-стресс (неправильно свернутые белки из-за перегрузки холестерином), активация NLRP3-инфламмасомы (созревание IL-1β и IL-18 через каспазу-1).

5. **Формирование некротического ядра** — пул внеклеточного холестерина и кристаллы моногидрата холестерина, которые дополнительно активируют инфламмасому.

2.2. Тромбоз: биохимия активированного тромбоцита

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

Событие	Молекулярный механизм	Специфический маркер
Адгезия	Связывание GPIb-IX-V с vWF (под высоким сдвигом)	↑ vWF в плазме
Активация	Агонисты: АДФ (P2Y1/12), тромбин (PAR1/4), коллаген (GPVI)	↑ внутриклеточного Ca^{2+}
Секреция гранул	Выброс АДФ, серотонина, фактора V, фибриногена	↑ P-селектина на мембране (CD62P)
Конформационная активация GPIIb/IIIa (αIIbβ3)	Переход в высокоаффинное состояние для связывания фибриногена	↑ связывания PAC-1 (моноклональное антитело)
Агрегация	Сшивание тромбоцитов через мостики фибриногена	↑ растворимых CD40L (sCD40L)
Высвобождение прокоагулянтных мембранных везикул (флоппинг фосфатидилсерина)	Активация скрамблазы TMEM16F, ингибирование флиппазы (ATP11C)	↑ аннексин V-связывающих микровезикул

3. Каскады протеаз и их ингибиторы: табличное сравнение

Параметр	Атеросклероз	Тромбоз
Ключевая протеазная активность	Матриксные металлопротеиназы (MMP-1, -2, -3, -8, -9) → деградация коллагена, дестабилизация бляшки. Катепсины S, K, L (в кислых фаголизосомах	Сериновые протеазы коагуляции: тромбин (фактор IIa), факторы Xa, IXa, VIIa. Фактор XIIIa (трансглутаминаза)

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

Параметр	Атеросклероз	Тромбоз
	макрофагов)	
Основные эндогенные ингибиторы	TIMP-1, -2, -3, -4; альфа-1-антитрипсин; цистатин C (ингибитор катепсинов)	Антитромбин III (гепарин-кофактор II), протеин C (с кофактором протеином S), TFPI (ингибитор пути тканевого фактора)
Патологический эффект при дисбалансе	Избыток MMP → разрыв бляшки (острая катастрофа). Дефицит → утолщение фиброзной капсулы	Дефицит антитромбина III → венозные тромбоэмболии. Резистентность к протеину C (фактор V Leiden) → recurrent thrombosis
Фармакологические мишени	MMP-ингибиторы (неудачные испытания из-за артралгий); ингибиторы катепсина K (Odanacatib) — не для атеросклероза	Прямые ингибиторы тромбина (дабигатран), ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан), антитромбин-независимые гепарины

4. Липидная биохимия vs Биохимия гемостаза

4.1. Уникальные липидные сигнатуры атеросклероза

- **Окисленные фосфолипиды** (Ox-PAPC, POVPC, PGPC) — образуются при действии липоксигеназ, миелопероксидазы и активных форм кислорода. Активируют эндотелий через рецепторы TLR2/4 и CD36.

- **Сфинголипиды**: сфингозин-1-фосфат (S1P) из ЛНП в норме протективен, но при окислении S1P теряет активность; церамиды (C16:0, C18:0, C24:1) индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток.

- **Эфиры холестерина с олеиновой кислотой** (18:1) — доминируют в липидном ядре; гидролизуются лизосомальной кислой липазой (LAL), но при overload LAL не справляется.

- **Липопротеин(а)** — Lp(a) содержит апоB-100 и апоA, связанные дисульфидным мостиком с аполипопротеином(a), который гомологичен плазминогену, но не активируется. Lp(a) ингибирует активацию плазминогена и накапливается в бляшке.

4.2. Уникальные эффекторные молекулы тромбоза

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

- **Фибринопептиды A и B** — отщепляются тромбином от фибриногена; маркеры ранней активации коагуляции.

- **Тромбин-антитромбиновый комплекс (TAT)** — прямое свидетельство генерации тромбина.

- **Растворимый фибрин (soluble fibrin monomer)** — образуется до полимеризации; кристаллизуется в присутствии этанола (этаноловый тест).

- **Фактор XIIIa** — сшивает γ-цепи фибрина (формируя D-димер) и α-цепи, а также связывает α2-антиплазмин, делая сгусток устойчивым к фибринолизу.

- **Плазмин-антиплазминовый комплекс (PAP)** — показатель активации фибринолиза.

4.3. Общий липидный посредник: тромбоксан A_2

Синтезируется тромбоцитами (циклооксигеназа-1 → PGH_2 → тромбоксансинтаза).

- Вызывает агрегацию тромбоцитов (через рецептор TPα) и вазоконстрикцию.

- При атеросклерозе продукция TXA_2 повышена из-за активированных тромбоцитов, взаимодействующих с поврежденной бляшкой.

5. Биохимия взаимодействия (Перекрестная патология)

5.1. Окисленные ЛНП как протромботический фактор

1. Индуцируют экспрессию **тканевого фактора (F3)** в эндотелии и макрофагах через NF-κB (путь CD36-TLR4).

2. Инактивируют **тромбомодулин** — эндотелиальный рецептор, активирующий протеин C.

3. Снижают активность **гепарансульфата** на поверхности эндотелия, тем самым уменьшая связывание антитромбина III.

4. Ингибируют **фибринолиз** за счет повышения PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) через PPARγ-зависимый механизм.

5.2. Тромбин как проатерогенный сигнал

Тромбин, связываясь с **PAR-1** (протеаз-активируемый рецептор, тип 1):

- → ↑ экспрессии MCP-1 и VCAM-1 в эндотелии.

- → ↑ пролиферации гладкомышечных клеток (через MAPK/ERK).

- → ↑ синтеза PDGF и CTGF → способствует фиброзу.

- → активирует MMP-2 в макрофагах, дестабилизируя бляшку.

У мышей с нокаутом *PAR-1* на фоне дефицита *LDLR* размер бляшек снижается на 40–60% (J. Thromb. Haemost. 2018).

5.3. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETosis) — мост между процессами

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

Активированные нейтрофилы выбрасывают деконденсированный хроматин с гистонами и эластазой.

- **В тромбозе**: NETs служат каркасом для тромбоцитов и фибрина (способствуют венозному тромбозу).
- **В атеросклерозе**: NETs обнаружены в эродированных бляшках (особенно при диабете). Гистоны активируют эндотелий и индуцируют TF.

Уровень цитруллинированного гистона H3 (маркер NETosis) повышен и при остром коронарном синдроме, и при тромбозе глубоких вен.

6. Метаболомические и протеомые профили (экспериментальные данные из работ 2022–2025)

6.1. Атеросклероз (плазма и ткань бляшки)

Повышены:

- Церамиды d18:1/16:0, d18:1/24:1 (коррелируют с нестабильностью бляшки)
- Лизофосфатидилхолин 16:0, 18:1
- Оксистерины (7-кетохолестерин, 27-OH холестерин)
- Асимметричный диметиларгинин (ADMA) — ингибитор eNOS
- Свободные жирные кислоты пальмитиновой и стеариновой

Снижены:

- Фосфатидилхолины с полиненасыщенными жирными кислотами (20:4, 22:6)
- Плазмалогены (этаноламинплазмалоген 16:0/22:6)
- Убихинон (CoQ10)
- Сфингозин-1-фосфат (S1P)

6.2. Тромбоз (острая фаза, плазма)

Повышены:

- D-димер (до 5000+ нг/мл, норма <500)
- Фрагмент протромбина F1+2
- Растворимый фибрин
- Тромбоксан B2 (стабильный метаболит TXA2)
- 12(S)-ГЕТЭ (через 12-липоксигеназу тромбоцитов)
- Плазмин-антиплазминовый комплекс (PAP)

Снижены (при наследственных тромбофилиях):

- Протеин C (активность и антиген)

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

- Протеин S (свободная форма)
- Антитромбин III
- Активатор плазминогена тканевого типа (tPA) — снижен при повышении PAI-1

7. Лабораторная дифференциальная диагностика: какой маркер для чего?

Задача	Атеросклероз	Тромбоз
Скрининг риска	Липидный профиль (LDL, non-HDL, апоB), Lp(a), hsCRP	Нет рутинного скрининга (при тромбозах в анамнезе — антифосфолипидные антитела, мутации F5, F2)
Активность процесса	Lp-PLA2 (ассоциированная с ЛНП фосфолипаза А2), sVCAM-1, IL-6	D-димер (отрицательная предсказательная ценность при исключении ТГВ/ТЭЛА)
Прогностическое значение	Малоновый диальдегид (MDA), оксистерины, ADMA	ТАТ-комплекс, F1+2, растворимый фибрин
Тканевая специфичность	ОксиЛНП/β2-GPI иммунные комплексы (с высокой авидностью к бляшке)	Р-селектин тромбоцитов (sCD62P) — указывает на активацию тромбоцитов в сосуде

8. Биохимические мишени терапии (различия и сходства)

Лекарственный класс	Атеросклероз	Тромбоз	Механизм
Статины (ингибиторы HMG-CoA редуктазы)	+++++ (основа)	+ (вторичная профилактика, плеотропные эффекты — ↓ TF, ↓ PAI-1)	Снижение синтеза холестерина, ↑ LDLR, противовоспалительный
Ингибиторы PCSK9	+++++ (рефрактерная	—	Увеличение

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

Лекарственный класс	Атеросклероз	Тромбоз	Механизм
(эволокумаб, алирокумаб)	гиперхолестеринемия)		количества LDLR
Ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб)	++	—	Блокирование NPC1L1
Антитромбоцитарные (аспирин, клопидогрель)	++ (вторичная профилактика, при высоком риске)	+++++ (острый инфаркт/инсульт, стентирование)	Необратимое ингибирование COX-1 (аспирин) или P2Y12
Прямые пероральные антикоагулянты (DOACs)	± (апиксабан при КШ не снижает события, только при ПФ)	+++++ (лечение и профилактика венозного/артериального тромбоза)	Ингибирование тромбина (дабигатран) или фактора Xa
Ингибиторы PAR-1 (ворапаксар)	— (испытания не показали преимуществ при атеротромбозе)	+ (только в комбинации с антитромбоцитарными у пациентов с ИМ в анамнезе)	Блокирование тромбинового рецептора на тромбоцитах
Колхицин (ингибитор воспаления)	++ (снижает риск MACE, особенно после ИМ)	—	Ингибирование сборки микрогрубочек, ↓ NLRP3

Примечание: «КШ» — коронарное шунтирование; «ПФ» — персистирующая фибрилляция предсердий; «MACE» — major adverse cardiovascular events.

9. Экспериментальные модели: разные требования к биохимии

pISSN:2349-5707 Volume:13,Issue 5, May -2026 eISSN:2349-5715

Модель	Атеросклероз (мыши с нокаутом ApoE$^{-/-}$ или LDLR$^{-/-}$ на атерогенной диете)	Тромбоз (лазер-индуцированное повреждение артериол, перевязка нижней полой вены)
Индукция	Западная диета (21% жир, 0.15–0.2% холестерин) 12–20 недель	Трансиллюминация артериол ($FeCl_3$ или лазер) + краситель (родамин)
Ключевой эндпоинт	Площадь атеросклеротической бляшки в аорте (en face), липидное ядро, инфильтрация макрофагов	Время до остановки кровотока (окклюзии); масса фибринового сгустка
Биохимические методы оценки	ГХ-МС для стеролов, иммуногистохимия на SR-A1, CD36, гидролиз эфиров холестерина (ACAT1). Western blot на MMPs	Эластография цельной крови (ROTEM/TEG); Thrombin generation test (калиброванная аутоспектрофотометрия); агрегометрия тромбоцитов

10. Заключение и нерешенные вопросы

1. **Континуум или дихотомия?** Атеросклероз без тромбоза возможен (медленно растущая стабильная бляшка). Тромбоз без атеросклероза — тоже возможен (фибрилляция предсердий, травма, рак). Но их частое сосуществование привело к излишней контаминации терминов.

2. **Почему антикоагулянты не лечат атеросклероз?** Дабигатран не снижает размер бляшек и не уменьшает липидное ядро. Атеросклероз не управляется генерацией тромбина, хотя тромбин ускоряет его прогрессию.

3. **Почему статины снижают риск тромбоза?** Только через стабилизацию бляшки (уменьшение зон эрозии, снижение TF, восстановление тромбомодулина). У пациентов с наследственной тромбофилией без атеросклероза статины неэффективны для профилактики венозного тромбоза (данные мета-анализов).

Ключевое биохимическое различие (формула для запоминания):

Атеросклероз = f(липидная перегрузка макрофагов, окислительный стресс, хроническое воспаление)

Тромбоз = f(активация сериновых протеаз плазмы, агрегация тромбоцитов, полимеризация фибрина)