

Ю.И. Степанова, Л.М. Шишло, И.А. Гончар, Л.И. Алехнович  
**ВОЗМОЖНОСТИ ИМПЕДАНСНОЙ АГРЕГАТОМЕТРИИ  
ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ  
И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,<sup>1</sup>  
Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии,<sup>2</sup>

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии<sup>3</sup>

В обзорной статье систематизирована информация о международном клинико-диагностическом опыте применения одного из современных методов оценки функциональной активности тромбоцитов – импедансной агрегатометрии тромбоцитов в цельной крови. Широкая распространенность сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии, связанной с нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, определяет большую востребованность антиагрегантной терапии и методов её лабораторного контроля.

**Ключевые слова:** тромбоциты, импедансная агрегатометрия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемический инсульт

**J.I. Stepanova, L.M. Shishlo, I. A. Gontschar, L.I. Alekhnovich**  
**POSSIBILITIES OF PLATELET IMPEDANCE AGGREGOMETRY IN**  
**PATIENTS WITH HEART-VESSEL AND CEREBROVASCULAR DISEASES**

This article describes the international clinical and diagnostic experience of application of the one assessment method of platelet functional activity-whole blood impedance aggregometry. The wide abundance of heart-vessel and cerebrovascular diseases caused by disturbances of primary hemostasis determines the large necessity of antiaggregant therapy and laboratory methods of its efficiency.

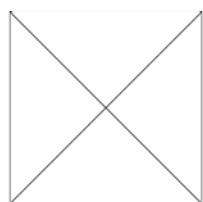
**Key words:** platelet, impedance aggregometry, heart-vessel diseases, ischemic stroke

Лечение и профилактика сердечно-сосудистых (ССЗ) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в настоящее время невозможны без четкого представления о механизмах тромбообразования и основных этапах клеточной коагуляции. В основе клинических проявлений многообразной сосудистой патологии лежит общий анатомический субстрат в виде нарушения микроциркуляции, дисфункции эндотелия сосудов, хронического воспаления и повреждения атеросклеротических бляшек, что ведет к развитию внутрисосудистого тромбообразования [4, 38]. Известно, что кровяные пластинки первыми реагируют на изменения внутрисосудистого го-

меостаза, запуская коагуляционный каскад и составляя основу формирования тромба [15, 20].

В многочисленных исследованиях предпринимаются попытки выявить патогенетические механизмы активации тромбоцитов при сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии [39, 44]. Показано, что процессы хронического воспаления, заключающиеся в активации макрофагов, цитокинов, хемокинов, матричной металлопротеиназы [22], высокие плазменные концентрации холестерина [42], увеличение продукции тромбосана [49] приводят к усилению активности тромбоцитов, образованию микроагрегатов в сосудах, нарушению микроциркуляции и развитию ишемии.

Тромбоциты представляют собой безъядерные сферические клетки крови диаметром 2-4 мкм, образующиеся путем фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов, основными функциями которых являются адгезия и агрегация [3]. Циркулирующие кровяные пластинки в нормальных условиях не взаимодействуют с внутренней поверхностью кровеносного сосуда, которая выстлана атромбогенным слоем эндотелиальных клеток, а также с другими формен-



Низкий импеданс (0  $\Omega$ )

Увеличение  
импеданса  
Шкала деления  
20  $\Omega$

Средний импеданс (10  $\Omega$ )

Высокий импеданс (20  $\Omega$ )

**ВРЕМЯ**

Скопление тромбоцитов на  
электроде

**Рисунок 1.** Схема импедансной агрегатометрии в цельной крови (по Jarvis G. E., 2004 с изменениями)

ными элементами крови. Однако повреждение сосудистой стенки при различных патологических состояниях ведет к экспонированию в просвет сосуда компонентов субэндотелия, что запускает реакции, протекающие в тромбоцитах и приводящие к развиту их универсального ответа на действие любого повреждающего агента – агрегации. Механизм этого процесса достаточно сложен, однако известно, что в процессе активации тромбоцитов происходят изменения конформационной структуры гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa и Ib-V-IX, приводящие к открыванию участка связывания высокомолекулярных лигандов, главными из которых являются фибриноген и фактор Виллебранда. Фибриноген имеет симметричную структуру и может взаимодействовать одновременно с двумя рецепторами на поверхности соседних активированных тромбоцитов, образуя своего рода «мостики». Нити фибрина стабилизируют тромбоцитарный агрегат, что приводит к формированию полноценного тромба, а фактор Виллебранда обеспечивает прочную фиксацию кровяных пластинок к субэндотелиальным структурам, в результате чего образуется тромб [3].

Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в клинико-лабораторной практике оценивают путем определения агрегационных свойств тромбоцитов [14, 32]. На сегодняшний день изучение функциональной активности тромбоцитов методом агрегатометрии является «золотым стандартом» диагностики. Чаще всего для исследования агрегации тромбоцитов применяется световая агрегатометрия по методу Борна [10]. Однако он имеет свои недостатки: длительная пробоподготовка, высокие нефизиологические дозы индукторов. Настоящим прорывом в области исследования агрегационной активности тромбоцитов стала импедансная технология в цельной крови [30, 40].

В 1980 году исследователи Cardinal D.C. и Flower R.J. впервые использовали электрическое сопротивление для изучения агрегации тромбоцитов в цельной крови [12]. Они передавали электрический сигнал (50 кГц, 100 мВ) на платиновые электроды, находящиеся на расстоянии 5 мм друг от друга. Микротоки, протекающие в данном электродном блоке, при погружении его в цельную кровь измерялись и фиксировались, демонстрируя изменение импеданса (сопротивления). Первоначальный контакт электродов с образцом крови приводил к образованию на них монослоя тромбоцитов. Затем при добавлении агонистов происходило усиление процесса агрегации на электродах и увеличение тромбоцитарного слоя, что приводило к характерным изменениям электрических свойств системы (рисунок 1).

Затем в 1984 году Ingerman-Wojenski C.M. и Silver M.J. продолжили исследования и в некотором роде оптимизировали методику импедансной агрегатометрии [24]. Они установили, что в отличие от оптической агрегатометрии, метод электронного импеданса позволяет измерять агрегацию в гемолизированных, иктеричных и липемичных образцах крови, а

также не ведет к потере тромбоцитов большого объема при центрифугировании [9].

При проведении исследования тромбоцитарной агрегации обычно применяют изотонические растворы для предотвращения гемолиза, а добавление агонистов проводят в маленьких объемах относительно образца для обеспечения конечной концентрации, которая позволяет определить нормальный ответ тромбоцитов, а также выявить его нарушения [26].

Исследования последних десятилетий демонстрируют повышение функциональной активности тромбоцитов у больных с ССЗ, в том числе в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) [1, 41].

Оригинальные работы Grauholz R. с соавт. показали, что у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда (ИМ) наблюдается повышенная агрегационная активность тромбоцитов по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и практически здоровыми донорами [21].

В трех проспективных исследованиях акцентируется внимание на том, что уровень агрегации тромбоцитов является прогностическим показателем при ССЗ, так как обнаружена взаимосвязь между повышением количества тромбоцитов и их агрегационной способности с увеличением летальности при ишемической болезни сердца [17, 31, 46].

Японскими учеными Miyamoto S. с соавт. изучалось состояние агрегации тромбоцитов при нестабильной стенокардии в динамике лечения [34]. У пациентов наблюдалась гиперагрегация тромбоцитов, которая незначительно уменьшалась после стабилизации клинической симптоматики в процессе лечения, что свидетельствует о необходимости проведения постоянной антиагрегантной терапии при данном заболевании.

В ряде работ, посвященных данной теме, изучено влияние дополнительных факторов на активность тромбоцитов у больных с ССЗ. Так, в работе Sturm M.J. с соавт. отмечается повышение агрегационной активности тромбоцитов у больных с атеросклерозом сосудов, что усугубляется при курении [45].

Diodati J.G. с соавт. оценивали активацию тромбоцитов при увеличении скорости коронарного кровотока у больных с атеросклерозом, которое происходит в результате значительного (>50%) сужения эпикардиальных коронарных артерий [16]. Выявлено, что в данном случае тромбоциты находятся в активизированном состоянии и легко агрегируют.

Изучение агрегационной активности тромбоцитов проводится как с использованием различных индукторов-агонистов (АДФ, коллаген и т.д.), так и без них – исследование спонтанной агрегации.

В ряде работ гиперагрегационное состояние тромбоцитов описывается как «синдром липких тромбоцитов», который выявлялся при применении низких доз индукторов (0,25 мкмоль/л АДФ и 0,5 мкмоль/л адреналина) у больных с нестабильной стенокардией, инсультом [18, 35].

В исследовании Abbate R. с соавт. у пациентов с ССЗ оценивалась спонтанная и коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов в цельной крови. У данной категории больных диагностировали повышение агрегации тромбоцитов при применении импедансной агрегометрии [6].

В обзорной статье «Тромбоциты и инфаркт мозга» авторы отмечают, что большинство научных исследований, посвященных проблеме изучения функциональной активности тромбоцитов с применением импедансной агрегометрии, проводились у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [43].

Работы японских ученых показали прямую корреляционную связь между размером очага инфаркта у больных с острым ишемическим инсультом и агрегацией тромбоцитов, которая оценивалась импедансным методом [47].

По данным R. Joseph et al. (1999) у пациентов с ИИ до лечения наблюдалось усиление реакции высвобождения тромбоцитарной и гиперагрегации тромбоцитов, регистрируемой путем импедансной агрегометрии. Комбинация аспирина с дипиридамолом приводила к снижению секреции плотных гранул тромбоцитов и агрегации тромбоцитов [27].

Учитывая ключевую роль активации сосудистотромбоцитарного звена гемостаза в тромбо- и атерогенезе, стратегическим направлением в профилактике и лечении сосудистых заболеваний ишемического генеза является антитромботическая терапия. В метаанализе 287 исследований, включавших 145 тыс. пациентов, установлено, что антиагреганты существенно (на 25%) снижают риск ишемических сосудистых событий, вероятность острого ИИ – на 25%, нефатального острого ИМ – на 34%, сосудистой смерти – на 15%. В подгруппы, наиболее выигравшие от терапии, вошли больные с ИМ или ИИ в анамнезе [7]. Несомненно, что тактика адекватного выбора антитромботического препарата должна базироваться на индивидуальной оценке функциональной активности тромбоцитов [23].

Актуальными на данный момент являются исследования, посвященные изучению феномена резистентности к антиагрегантным препаратам. В качестве антиагрегантов при ССЗ и ЦВЗ наиболее часто применяют ацетилсалициловую кислоту (АСК) и клопидогрель [8, 11]. По данным разных авторов, от 8 до 60% пациентов нечувствительны к действию данных препаратов [19, 48], что может приводить к тромботическим осложнениям у пациентов с ССЗ даже на фоне длительного приема антиагрегантов [13, 33]. Так, в исследовании Sane D.C. с соавт у 88 пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих аспирин в дозе 325 мг/день более 1 месяца, устойчивость к аспирину выявлена в 55 % случаев [39].

Для изучения резистентности к антиагрегантам можно использовать различные методы. В исследовании Lordkipanidze M. с соавт. не обнаружено корреляционной зависимости между результатами, полученными при тестировании 6 методов исследования функциональной активности тромбоцитов,

среди которых агрегометрия в цельной крови выявляла резистентность у 18% больных со стенокардией [29].

По данным Li J.V. с соавт. частота выявления устойчивости тромбоцитов к аспирину зависит от методики исследования [28]. Так, при использовании в качестве агониста агрегации коллагена в конечной концентрации 1 мкг/мл резистентность к АСК наблюдали у 36,5 % пациентов, при применении коллагена в концентрации 2 мкг/мл – у 49,0 % чел., АДФ 5 мкмоль/л – у 64,4% чел., АДФ 10 мкмоль/л – у 64,4 % обследованных. В работе Ivandic B.T. с соавт. показано, что в сравнении с арахидоновой кислотой коллаген лучше идентифицировал нечувствительные образцы цельной крови пациентов со стенокардией, которые принимали аспирин (15 %) или клопидогрель (10 %), что позволило исследователям сделать вывод о пользе импедансной агрегометрии в изучении и идентификации устойчивости пациентов к антиагрегантам [25].

В публикуемых работах обсуждаются возможные механизмы резистентности к АСК, обусловленные низкой биодоступностью (неадекватная доза препарата, плохая абсорбция в кишечнике), функциональным состоянием тромбоцитов, единичными нуклеотидными полиморфизмами, взаимодействием кровяных пластинок с другими клетками крови и иными причинами (курение, гиперхолестеринемия, физическая нагрузка, стресс и др.) [45, 36].

Таким образом, определение функциональной активности тромбоцитов в цельной крови представляет собой современный способ диагностики тромбофилических состояний у пациентов с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями. Метод импедансной агрегометрии позволяет проводить индивидуальный подбор вида антиагреганта и его дозы, выявление резистентности к препарату и осуществлять контроль за антиагрегантной терапией.

## Литература

1. Гончар, И.А., Степанова, Ю.И., Лихачев, С.А. и др. Показатели оптической агрегометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. 2011. № 3. С. 76 – 85.
2. Долгов, В.В., Свирин, П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза // М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. С. 20 – 37.
3. Луговская, С.А., Морозова, В.Т., Почтарь, М.Е., Долгов, В.В. Лабораторная гематология // М.: ЮНИМЕД-пресс, 2002. 120 с.
4. Панченко, Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия // Атеротромбоз. 2008. №1. С. 22 – 26.
5. Суслина, З.А., Танашян, М.М., Домашенко, М.А. Проблема резистентности к антиагрегантным препаратам у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2011. №7. С. 3 – 8.
6. Abbate, R., Boddi, M., Prisco, D., Gensini, G.F. Ability of whole blood aggregometer to detect platelet hyperaggregability // Am. J. Clin. Pathol. 1989. Vol. 91 (2). P. 159 – 164.
7. Albers, G.W., Amarenco, P., Easton, J.D. et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke (the 7th ACCP

- Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy) // Chest. 2004. Vol. 126, № 13. P. 483S – 512S.
8. *Antithrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 71 – 86.
9. *Balduini, C.L., Bertolino, G., Noris, P., Ascari, E.* The effect of red cells on platelet aggregation: a study with the electronic whole blood aggregometer // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1988. Vol. 48. P. 337 – 340.
10. *Born, G.V.* Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. 1962. Vol. 194. Vol. 927 – 929.
11. *Calonge, N., Petitti, D.B., DeWitt, T.G. et al.* Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 150. P. 396 – 404.
12. *Cardinal, D.C., Flower, R.J.* The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood // J. Pharmacol. Methods. 1980. Vol. 3. P. 135 – 158.
13. *Chen, W., Lee, P., Ng, W. et al.* Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43. P. 1122 – 1126.
14. *Collet, J.-P., Montalescot, G.* Review: Platelet Function Testing and Implications for Clinical Practice // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 14. P. 157 – 169.
15. *de Gaetano, G.* / Historical overview of the role of platelets in hemostasis and thrombosis // Haematologica. 2001. Vol. 86. P. 349 – 356.
16. *Diodati, J.G., Cannon, R.O., Epstein, S.E., Quyyumi, A.A.* Platelet hyperaggregability across the coronary bed in response to rapid atrial pacing in patients with stable coronary artery disease // Circulation. 1992. Vol. 86. P. 1186 – 1193.
17. *Elwood, P.C., Renaud, S., Beswick, A.D., O'Brien, J.R., Sweetnam, P.M.* Platelet aggregation and incident ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort // Heart. 1998. Vol. 80. P. 578 – 582.
18. *Frenkel, E.P., Mammen, E.F.* Sticky platelet syndrome and thrombocytopenia // Hematol Oncol Clin North Am. 2003. Vol. 17. P. 63 – 83.
19. *Gasparyan, A.Y., Watson, T., Lip, G.Y.* The role of aspirin in cardiovascular prevention: implications of aspirin resistance // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. P. 1829 – 1843.
20. *Gawaz, M., Falavero, E.J.* Platelets, Inflammation and Cardiovascular Diseases. New Concepts and Therapeutic Implications // Semin. Thromb. Hemost. 2010. Vol. 36. P. 129 – 130.
21. *Grauholt, R., Steffensen, N., Herst, P., Grande, A.-M.* Arachidonic Acid-induced Platelet Aggregation ex vivo in Patients with Acute Ischaemic Heart Disease // Platelets. 1991. Vol. 2. P. 25 – 30.
22. *Hansson, G.K., Libby, P.* The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword // Nature Rev. Immunol. 2006. Vol. 6. P. 508 – 519.
23. *Harrison, P.* Assessment of platelet function // Hamostaseologie. 2009. № 1. P. 25 – 31.
24. *Ingerman-Wojenski, C.M., Silver, M.J.* A quick method for screening platelet dysfunctions using the whole blood lumiaggregometer // Thromb. Haemost. 1984. Vol. 51. P. 154 – 156.
25. *Ivancic, B.T., Giannitsis, E., Schlick, P., Staritz, P., Katus, H.A., Hohlfeld, T.* Determination of Aspirin Responsiveness by Use of Whole Blood Platelet Aggregometry // Clinical Chemistry. 2007. Vol. 53. P. 614 – 619.
26. *Jarvis, G.E.* Platelet Aggregation in Whole Blood Impedance and Particle Counting Methods // Platelets and Megakaryocytes. Methods in Molecular Biology. 2004. Vol. 272. P. 77 – 87.
27. *Joseph, R., D'Andrea, G., Oster, S.B., Welch, K.M.* Whole blood platelet function in acute ischaemic stroke. Importance of dense body secretion and effects of antithrombotic agents // Stroke. 1989. Vol. 20, №1. P. 38 – 44.
28. *Li, J.B., Dong, H.M., Jian, Z., Wu, X.J., Zhao, X.H., Yu, S.Y., Huang, L.* Responsiveness to aspirin in patients with unstable angina pectoris by whole blood aggregometry // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. P. 407 – 416.
29. *Lordkipanidze, M., Pharand, C., Schampaert, E., Turgeon, J., Palisaitis, D.A., Diodati, J. G.* A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease // European Heart Journal. 2007. Vol. 28. P. 1702 – 1708.
30. *Clawson, D.L., Fritsma, G. A.* Whole Blood Platelet Aggregometry and Platelet Function Testing // Semin. Thromb. Hemost. 2009. Vol. 35. P. 168 – 180.
31. *Meade, T.W., Cooper, J.A., Miller, G.J.* Platelet counts and aggregation measures in the incidence of ischaemic heart disease (IHD) // Thromb. Haemost. 1997. Vol. 78. P. 926 – 929.
32. *Michelson, A.D.* Platelet Function Testing in Cardiovascular Diseases // Circulation. 2004. Vol. 110. P. e489 – e493.
33. *Michelson, A.D.* Platelet function testing in cardiovascular diseases // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 489 – 493.
34. *Miyamoto, S., Ogawa, H., Sakamoto, T., Soejima, H., Takazoe, K., Shimomura, H., Kajiwarra, I., Yoshimura, M., Kugiyama, K., Nakamura, S., Ozaki, Y.* Platelet hyperaggregability persists even after the improvement of increased blood coagulation and impaired fibrinolysis with the stabilization of symptoms in patients with unstable angina // International Journal of Cardiology. 2001. Vol. 80. P. 235 – 242.
35. *Muhlfeld, A.S., Ketteler, M., Schwamborn, K. et al.* Sticky platelet syndrome: an underrecognized cause of graft dysfunction and thromboembolic complications in renal transplant recipients // Am. J. Transplant. 2007. Vol. 7. P. 1865 – 1868.
36. *Musunuru, K., Post, W.S., Herzog, W., Shen, H., O'Connell, J.R., McArdle, P.F., Ryan, K.A., Gibson, Q., Cheng, Yu-Ching, Clearfield, E., Johnson, A.D., Tofler, G., Yang, Q., O'Donnell, C. J., Becker, D.M., Yanek, L.R., Becker, L.C., Faraday, N., Bielak, L.F., Peyser, P.A., Shuldiner, A.R., Mitchell, B.D.* Association of Single Nucleotide Polymorphisms on Chromosome 9p21.3 With Platelet Reactivity: A Potential Mechanism for Increased Vascular Disease // Circ. Cardiovasc. Genet. 2010. Vol. 3. P. 445 – 453.
37. *Nurden, A.T.* Platelets, inflammation and tissue regeneration // Thromb. Haemost. 2011. Vol. 105. P. S13 – S33.
38. *Reininger, A.J., Bernlochner, I., Penz, S.M., Ravanat, C., Smethurst, P., Farndale, R.W., Gachet, C., Brandl, R., Siess, W.* A 2-Step Mechanism of Arterial Thrombus Formation Induced by Human Atherosclerotic Plaques // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 1147 – 1158.
39. *Sane, D.C., McKee, S.A., Malinin, A.I., Serebruany, V.L.* Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin // Am. J. Cardiol. 2002. Vol. 90. P. 893 – 895.
40. *Serebruany, V.L., McKenzie, M.E., Meister, A.F., Fuzaylov, S.Y., Gurbel, P.A., Atar, D., Gattis, W.A., O'Connor, C.M.* Whole blood impedance aggregometry for the assessment of platelet function in patients with congestive heart failure (EPCOT Trial) // Eur. J. Heart Fail. 2002. Vol. 4, №4. P. 461 – 467.
41. *Sharp, D.S., Ben-Shlomo, Y., Beswick, A.D., Andrew, M.E., Elwood, P.C.* Platelet aggregation in whole blood is a paradoxical predictor of ischaemic stroke: Caerphilly Prospective Study revisited // Platelets. 2005. Vol. 16. P. 320 – 328.
42. *Shattil, S.J., Anaya-Galindo, R., Bennett, J. et al.* Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation // J Clin Invest. 1975. Vol. 55. P. 636 – 643.
43. *Smitha, N.M., Pathansalia, R., Batha, P.M.W.* Platelets and stroke // Vascular Medicine. 1999. Vol. 4. P. 165 – 172.
44. *Stoll, G., Kleinschnitz, C., Nieswandt, B.* Molecular mechanisms of thrombus formation in ischaemic stroke: novel in-

sights and targets for treatment // *Blood*. 2008. Vol.112. P. 3555 – 3562.

45. *Sturm, M.J., Strophair, J.M., Kendrew, P.J., Vandongen, R., Beilin, L.J., Taylor, R.R.* Whole blood aggregation and plasma lyso-PAF related to smoking and atherosclerosis // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1989. Vol. 16, № 7. P. 597 – 605.

46. *Thaulow, E., Erikssen, J., Sandvik, L., Stormorken, H., Cohn, P.F.* Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men // *Circulation*. 1991. Vol. 84. P. 613 – 617.

47. *Tohgi, H., Suzuki, H., Tamura, K. et al.* Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis // *Stroke*. 1999. Vol. 22. P. 17 – 21.

48. *Wang, T.H., Bhatt, D.L., Topol, E.J.* Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity // *Eur. Heart. J.* 2006. Vol. 27. P. 647 – 654.

49. *Wilson, J.M., Ferguson III, J.J.* Platelet-endothelial interactions in atherothrombotic disease: therapeutic implications // *Clin. Cardiol.* 1999. Vol. 22. P. 687 – 698.

*Поступила 24.10.2011 г.*