

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.831-005.4-036.11-07:616.151-076.5-073.537

Морозова И.Ю., Страмовская Н.Н., Терешков П.П., Кузник Б.И.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», 672090, Чита, Российская Федерация

В статье представлена сравнительная оценка агрегационной активности форменных элементов крови у здоровых людей и пациентов с ишемическим инсультом, полученная с помощью проточной цитофлуорометрии и световой микроскопии. Отмечено, что у больных инсультом в периферической крови резко увеличено абсолютное содержание лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов в сравнении со здоровыми обследуемыми, причем чем больше агрегатов образуется в 1-е сутки от начала заболевания, тем тяжелее протекает мозговой инсульт.

Ключевые слова: ишемический инсульт; лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты; эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты.

Для цитирования: Морозова И.Ю., Страмовская Н.Н., Терешков П.П., Кузник Б.И. Методы оценки агрегационной активности форменных элементов крови в норме и у больных ишемическим инсультом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61 (5): 295-298. DOI 10.18821/0869-2084-61-5-295-298

Morozova I.Yu., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P., Kuznik B.I.

THE METHODS OF EVALUATION OF AGGREGATIVE ACTIVITY OF BLOOD CORPUSCLES IN NORM AND IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

The Chitinskaia state medical academy, 672090 Chita, Russia

The article presents comparative evaluation of aggregative activity of blood corpuscles in norm and in patients with ischemic stroke derived using flow cytofluorometry and light microscopy. It is noted that in patients with stroke in peripheral blood absolute content of leukocyte thrombocyte and erythrocyte thrombocyte aggregates is drastically increased as compared with healthy examined persons. Besides, more the number of aggregates is formed during the first day of onset of disease more the severe cerebral stroke progresses.

Key words: ischemic stroke; leukocyte thrombocyte aggregates; erythrocyte thrombocyte aggregates.

For citation: Morozova I.Yu., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P., Kuznik B.I. The methods of evaluation of aggregative activity of blood corpuscles in norm and in patients with ischemic stroke. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (5): 295-298 (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-5-295-298

For correspondence: Morozova I.Yu., candidate of medical sciences, postgraduate student of the chair of neurology, neurosurgery and medical genetics. e-mail: Irina-Morozova3012@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 01.08.2015
Accepted 15.12.2015

Реологические свойства крови как многокомпонентной системы зависят от собственных свойств ее структурных, особенно клеточных, элементов. Известно, что форменные элементы крови способны взаимодействовать между собой, образуя коагрегаты и тем самым оказывая влияние на изменения микроциркуляции при различных заболеваниях [1—5]. В настоящее время получены убедительные доказательства, что тромбоциты могут адгезировать ко всем без исключения клеткам крови как в условиях нормы, так и при патологии. Образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) является важным звеном механизма, обеспечивающего миграцию белых клеток крови в зону повреждения и развитие там иммунных и репаративных процессов [6]. Активированные и адгезированные тромбоциты обеспечивают идеальные условия для прикрепления лейкоцитов, благодаря экспрессии

P-селектина, GpIb α , JAM-3, ICAM-3 и других рецепторов [7]. Также вступать во взаимодействие с тромбоцитами способны эритроциты, образуя эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты (ЭТА) [8]. Образование ЭТА приводит к активации тромбоцитов и увеличению проагрегантной активности внеклеточной среды в результате освобождения из этих клеток таких биологически активных субстанций, как тромбоксан A₂ и АДФ. В то же время секретируемые тромбоцитами вещества вызывают запуск прокоагулянтной активности эритроцитов [9, 10]. Наличие ЭТА связано с высоким риском развития тромботических осложнений [11]. Можно предположить, что исследование процессов межклеточной адгезии будет давать врачу еще один способ объективно оценить тяжесть патологического процесса при различных заболеваниях. Однако вопрос диагностики изменений агрегационной активности форменных элементов крови с использованием метода проточной цитофлуорометрии до сих пор не изучался.

Материал и методы. Обследовано 108 человек (62 женщины и 46 мужчин), проживающих в г. Чита и считающих себя относительно здоровыми, средний возраст которых составил 39,5 \pm 14,3 года. Критериями исключения из данной

Для корреспонденции: Морозова Ирина Юрьевна, канд. мед. наук, аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», 672090, Чита, e-mail: Irina-Morozova3012@yandex.ru

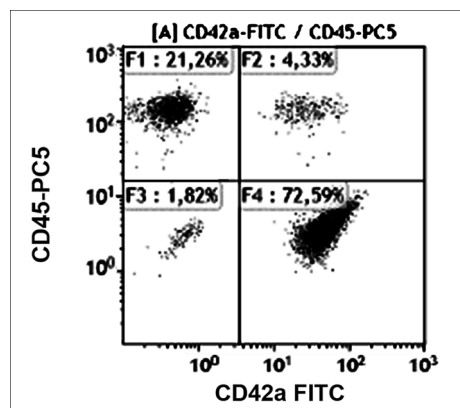


Рис. 1. Лейкоцитарно-тромбоцитарная адгезия (квадрат F2: CD45 +CD42a+).

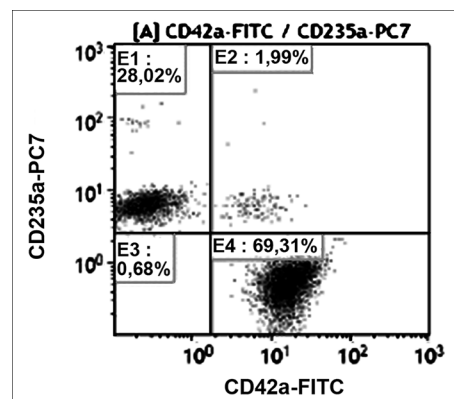


Рис. 2. Эритроцитарно-тромбоцитарная адгезия (квадрат E2: CD235a +CD42a+).

группы являлись: беременность; острые и хронические в стадии обострения заболевания; злокачественные новообразования; гематологические заболевания. Методом сплошной выборки в процесс исследования включены 170 больных ишемическим инсультом (86 мужчин и 84 женщины) в возрасте 60,9±11,2 года. Все наблюдаемые нами пациенты были госпитализированы в стационар в 1-е сутки от начала заболевания. В большинстве случаев диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) был подтвержден нейровизуализационными методами исследования — 96,2% случаев. Все больные по степени тяжести заболевания (согласно шкале NIHSS) были разделены на 3 группы: 1-я группа (38 человек) включала пациентов с легким течением заболевания, оценка степени тяжести инсульта до 5 баллов; 2-я (98 человек) — больных, у которых регистрировалась средняя степень тяжести инсульта — от 5 до 10 баллов; 3-я группа (35 человек) — пациентов с тяжелым инсультом с оценкой более 10 баллов.

В момент поступления пациентов в стационар в мазке их крови, окрашенном азуром и эозином, унифицированным методом Романовского, определяли ЭТА и ЛТА по методу, разработанному Д.И. Бельченко [3]. Подсчитывали абсолютное и процентное содержание всех видов лейкоцитов (лейкоцитарная формула) с пометкой агрегированных и учетом состава взаимодействующих клеток.

Также процесс формирования межклеточных агрегатов был изучен методом проточной цитофлуориметрии. Кровь для оценки лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных взаимодействий забирали из локтевой вены в строго стерильных условиях в пробирку «Vacuette» (Австрия), содержащую 3,8% цитрата натрия объемом 4,5 мл. Получали богатую тромбоцитами плазму, центрифугируя

кровь при скорости 1000 g в течение 10 мин. Для выявления субпопуляций клеток периферической крови были использованы моноклональные антитела различной специфичности (к антигенам CD41, CD62P, CD45, CD14, CD235a). Проводили следующую процедуру подготовки образцов для оценки взаимодействия лейкоцитов и эритроцитов с тромбоцитами с помощью анализатора Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США). В пробирку 12 × 75 мм вносили 100 мкл богатой тромбоцитами плазмы, затем — биотинилированные моноклональные антитела к соответствующим антигенам, выдерживали в течение 20 мин в темном месте. Добавляли 900 мкл фосфатного буферного раствора (PBS, pH 7,4), содержащего 1% параформальдегида, инкубировали в течение 15 мин и затем проводили подсчет событий на проточном цитофлуориметре. Регистрировали суммарно не менее 1 млн событий (рис. 1, 2). Данные анализировали с помощью программы СХР Cytometer («Beckman Coulter», США).

Статистическую обработку проводили с помощью программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6,1 (StatSoftInc., США). Для описательной статистики вычисляли медиану, 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения двух несвязанных групп использовали критерий Манна—Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. При оценке процессов межклеточной адгезии методом световой микроскопии в группе здоровых людей абсолютное содержание ЛТА составило $0,28 (0,13; 0,4) \cdot 10^9/л$, а ЭТА — $0,04 (0,0; 0,06) \cdot 10^{12}/л$. Различий в этих процессах между мужчинами и женщинами не выявлялось. В крови больных ишемическим инсультом наблюдалось многократное увеличение межклеточных агрегатов в отличие от анализов наблюдаемых контрольной группы с теми же показателями. Так, степень ЛТА возрастала в 5 раз, а количество ЭТА увеличивалось в 2,5 раза. Максимальное содержание межклеточных агрегатов отмечалось в группе пациентов с тяжелым течением заболевания (табл. 1).

У 38 здоровых людей (14 мужчин и 24 женщин) и 37 пациентов (19 мужчин и 18 женщин) с ишемическим инсультом содержание изучаемых коагрегатов было исследовано методом проточной цитофлуориметрии. Количество ЛТА и ЭТА в контрольной группе составило $0,18 (0,14; 0,26)$ и $0,03 (0,02; 0,05)$, соответственно. Различий данных показателей у мужчин и женщин выявлено не было, однако отмечалась тенденция к увеличению числа коагрегатов у мужчин. Количество ЭТА, обнаруженных при проведении цитофлуориметрии, оказалось больше, чем при подсчете традиционным методом, а количество ЛТА мень-

Таблица 1

Показатели ЛТА и ЭТА в крови у здоровых и больных инсультом различной степени тяжести, полученные методом световой микроскопии (Ме; 25-й; 75-й процентиля)

Исследуемые показатели	Контроль (n = 108)	1-я группа (n = 38)	2-я группа (n = 98)	3-я группа (n = 35)
ЛТА (абс.)•10 ⁹ /л	0,28 (0,13; 0,4)	1,44 (0,88; 1,97)**	1,52 (1,19; 2,17)**	1,64 (0,97; 2,58)**
ЭТА (абс.)•10 ¹² /л	0,02 (0,0; 0,05)	0,06 (0,05; 0,1)*	0,08 (0,05; 0,11)**	0,09 (0,05; 0,13)**

Примечание. (U-тест) статистическая значимость различий: * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ — между контрольной группой и группами пациентов с ишемическим инсультом.

Таблица 2

Показатели ЛТА и ЭТА в крови у здоровых и больных инсультом различной степени тяжести, полученные методом проточной цитофлюорометрии (Ме; 25-й; 75-й процентиля)

Показатель	Контроль (n = 38)	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 22)
ЛТА, (абс.)•10 ⁹ /л	0,18 (0,14; 0,26)	0,54 (0,33; 0,61)**	0,69 (0,32; 0,81)**
ЭТА, (абс.)•10 ¹² /л	0,03 (0,02; 0,05)	0,1 (0,08; 0,13)*	0,15 (0,09; 0,19)*

Примечание. (U-тест) * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с контролем.

ше, наиболее вероятно, это обусловлено разными условиями проведения анализа и методиками подсчета.

Для диагностики процессов межклеточной адгезии пациенты с ОНМК были разделены на две группы по степени тяжести заболевания (до 6 баллов по шкале NIHSS и более) (табл. 2). В ходе исследования агрегационной активности форменных элементов крови у больных ОНМК обнаружены все интересующие нас агрегаты и выявлена та же тенденция, что и при использовании световой микроскопии: у больных ишемическим инсультом образование ЛТА и ЭТА идет значительно интенсивнее, чем в крови здоровых людей.

Таким образом, при изучении показателей межклеточной адгезии методом проточной цитофлюорометрии мы получили результаты схожие с теми, что были выявлены при проведении световой микроскопии как у здоровых, так и у пациентов с мозговым инсультом (табл. 3).

Обсуждение. Увеличение всех видов агрегатов при ОНМК является универсальным патофизиологическим механизмом. Известно, что адгезия лейкоцитов является важнейшей функцией, обеспечивающей их взаимодействие с эндотелием и другими клетками крови [6]. При острых сосудистых катастрофах из-за выброса большого количества цитокинов на фоне эндотелиальной дисфункции происходит активация тромбоцитов, моноцитов и гранулоцитов периферической крови, причем чем обширнее повреждение органов-мишеней, тем большее количество клеток вступает во взаимодействие [5]. Действие стимулированных и неактивных нейтрофилов на кровяные пластинки характеризуется существенными отличиями. Так, нестимулированные нейтрофилы препятствуют и подавляют активацию кровяных пластинок коллагеном и тромбином. Подобная реакция осуществляется в условиях тесного межклеточного контакта, но не требует экспрессии Р-селектина. Если кровяные пластинки предварительно активировать различными агонистами (АДФ, коллагеном, тромбином), а затем к ним добавить нейтрофилы, то число больших тромбоцитарных агрегатов уменьшается, а

Таблица 3

Сравнительная оценка агрегационной активности форменных элементов крови, полученных различными методами (Ме; 25-й; 75-й процентиля)

Показатель	Цитофлюорометрия	Световая микроскопия
	Контрольная группа	
ЛТА, (абс.)•10 ⁹ /л	0,18 (0,14; 0,26)	0,21 (0,11; 0,34)
ЭТА, (абс.)•10 ¹² /л	0,03 (0,02; 0,05)	0,02 (0,0; 0,05)
	Клиническая группа	
ЛТА, (абс.)•10 ⁹ /л	0,62 (0,32; 0,8)	0,93 (0,53; 1,36)
ЭТА, (абс.)•10 ¹² /л	0,1 (0,08; 0,13)	0,05 (0,0; 0,09)

Примечание. (U-тест) * — $p > 0,05$.

малых — увеличивается [12]. Интенсивность адгезии тромбоцитов к гранулоцитам коррелирует со сдвигами в системе гемостаза и тяжестью сосудистых заболеваний. Не исключено, что эта реакция обусловлена «атеросклеротическим» действием тромбоцитов, секретией ими вазоконстрикторов и других агентов, способных влиять на экспрессию тканевого фактора (ТФ) стимулированными эндотелиальными клетками и моноцитами [13]. Необходимо особо подчеркнуть, что кооперация между тромбоцитами и нейтрофилами регулируется хемокинами, цитокинами, факторами роста и производными радикалов кислорода, оказывающими стимулирующее воздействие на состояние иммунитета, вызывающими гиперкоагуляцию и влияющими на репарацию тканей в месте повреждения [6]. Также тромбоциты могут взаимодействовать с моноцитами, образуя агрегаты. Более того, эта реакция осуществляется интенсивнее, чем с полиморфно-ядерными лейкоцитами. Деструкция поверхности атеросклеротической бляшки вызывает активацию иммунного ответа, а экспрессия ТФ инициирует свертывание крови по внешнему пути. Интенсивность появления ТФ как на моноцитах, так и на поверхности эндотелиальных клеток регулируется провоспалительными цитокинами IL-1, IL-6 и TFN α [13, 14]. Кроме того, ТФ способен взаимодействовать с Р-селектином, увеличивая тем самым скорость образования фибрина и его депозицию. Р-селектин на поверхности кровяных пластинок индуцирует экспрессию ТФ у моноцитов, усиливает секрецию ими цитокинов и увеличивает концентрацию молекул CD11b/CD18, стимулируя тем самым участие этих клеток в фагоцитозе [14].

В активации тромбоцитарного звена гемостаза существенную роль играет взаимодействие эритроцитов с тромбоцитами, образуя ЭТА. Нативные эритроциты не взаимодействуют с другими циркулирующими клетками крови и сосудистой стенкой при нормальных условиях, что свидетельствует о недоступности их молекул адгезии к своему лиганду, но в условиях патологии эта реакция протекает особенно интенсивно с присоединением к эритроциту от 1 до 4 тромбоцитов [10]. Экспрессированная на поверхности эритроцитов молекула адгезии ICAM-4 (внутриклеточная адгезивная молекула) может связываться с лигандом на тромбоцитах, которым является гликопротеин Пб/Ша, что приводит к взаимодействию между этими клетками и появлению гетероклеточного агрегата [6]. Образование ЭТА приводит к дальнейшей активации тромбоцитов и увеличению проагрегантной активности внеклеточной среды в результате высвобождения из этих клеток таких биологически активных субстанций, как тромбоксан А₂ и АДФ. Кроме этого, активированные тромбоциты выделяют литические ферменты, протеазы, агрессивные белки, цитотоксические свободные радикалы. Это и приводит к деструкции эритроцитов в местах их контакта с тромбоцитарными агрегатами, т.е. их экзоцитарному лизису, вызывая запуск прокоагулянтной активности красных кровяных телец [6]. Образование ЭТА также может приводить еще и к дополнительному повышению активации и агрегации свободных тромбоцитов и ухудшению реологии крови за счет затруднительного прохождения таких структур через капилляры, а также способствовать атеротромботическому и пролиферативному процессам в сосудистой стенке [10]. Внутрисосудистая агрегация эритроцитов имеет ряд серьезных последствий — увеличивается вязкость крови, блокируется кровоток в питающих сосудах, замедляется циркуляция, уменьшается минутный объем сердца, развиваются гипоксия и ацидоз. Это приводит не только к изменениям эндотелия сосудистой стенки, но и к глубоким нарушениям самих форменных элементов крови [6]. Таким образом, увеличение количества межклеточных агрегатов при мозговом инсульте способствует значительным нарушениям в системе

гемостаза, что является одним из ведущих патогенетических механизмов развития ишемических инсультов и вторичных расстройств при геморрагическом инсульте.

Заключение. Описанные в ходе нашего исследования методы определения агрегационной активности форменных элементов крови: первый рутинный, экономически выгодный и второй высокотехнологичный, но менее доступный в общеклинической практике показали практически одинаковую результативность. Зарегистрировано усиление степени межклеточного взаимодействия, приводящее к увеличению количества межклеточных агрегатов в кровотоке у больных ишемическим инсультом уже в 1-е сутки от начала заболевания. Отмечено клинико-прогностическое значение этого феномена: чем больше образуется агрегатов, тем тяжелее протекает инсульт. Вероятно, чрезмерную генерацию межклеточных агрегатов в циркулирующей крови можно рассматривать наряду с прочими факторами, участвующими в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза, как один из ведущих патогенетических механизмов ОНМК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 7—10, 12—14
см. REFERENCES)

1. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Захарова М.Ю., Ключерева Н.Н., Роднина О.С., Солпов А.В. Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Сахарный диабет*. 2012; (2): 49—53.
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Говорин А.В., Жеребцова С.В., Порушничак Е.Б., Роднина О.С. и др. Система гемостаза, лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения, белки острой фазы воспаления и цитокины у больных с различными формами ишемической болезни сердца. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2009; (1): 49—63.
3. Бельченко Д.И., Есипова А.В., Кривошеина Е.Л. Особенности взаимодействий клеток циркулирующей крови детей при неотложных состояниях. *Педиатрия*. 2007; (5): 137—40.
4. Громов А.А., Рабко А.В., Кручинина М.В., Баум В.А. Лейкоцитарно-тромбоцитарная агрегация при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2006; 4(2): 31—8.
5. Руденко Е.В., Коричкина Л.Н. Внутрисосудистое ауторозеткообразование и его влияние на состояние артериального кровотока. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2009; (1): 27—30.
6. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита: «Экспресс-издательство»; 2010.
11. Широкова Т.Е., Ваваев А.В., Довлатова Н.Л. Активация тромбоцитов и изменения эритроцитов как причина возникновения тромботических и реологических нарушений у больных ИБС. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2008; (1): 62—70.

REFERENCES

1. Kuznik B.I., Vitkovskiy Yu.A., Zakharova M.Yu., Klyuchereva N.N., Rodnina O.S., Solpov A.V. Aggregation activity of blood formed elements in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2012; (2): 49—53. (in Russian)
2. Vitkovskiy Yu.A., Kuznik B.I., Govorin A.V., Zherebtsova S.V., Porushnichak E.B., Rodnina O.S et al. Haemostasis, leukocyte-platelet relation, proteins of acute inflammation phase and cytokines in patients with different coronary heart diseases. *Tromboz, gemostaz, reologiya*. 2009; (1): 49—63. (in Russian)
3. Bel'chenko D.I., Esipova A.V., Krivosheina E.L. Features of interactions blood cells at children with medical emergencies. *Pediatrya*. 2007; (5): 137—40. (in Russian)
4. Gromov A.A., Rabko A.V., Kruchinina M.V., Baum V. Leukocyte-platelet aggregation in patients with myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2006; 4(2): 31—8. (in Russian)
5. Rudenko Yu.I., Korichkina L. Intravascular auto-rosette formation and it influence on peripheral blood flow. *Regional'noe krovoobrashchenie i mikrosirkulyatsiya*. 2009; (1): 27—30. (in Russian)
6. Kuznik B.I. *Cellular and Molecular Mechanisms of Regulation the System of a Hemostasis in Normal and Pathology [Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii]*. Chita: «Ekspress-izdatel'stvo»; 2010. (in Russian)
7. Yang J., Furie B.C., Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand — 1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Tromb. Haemost.* 1999; 81(1): 1—7.
8. Hermand P., Gane P., Huet M., Jallu V., Kaplan C., Sonneborn H.H. et al. Red cell ICAM — 4 is a novel ligand for platelet — activated P β 3. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(7): 4892—8.
9. Santos M.T., Valles J., Aznar J., Marcus A.J., Broekman M.J., Safier L.B. Prothrombic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation*. 1997; 95(1): 63—8.
10. Valles J., Santos M.T., Aznar J., Marcus A.J., Martinez-Sales V., Portoles M. et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, ADP release, and recruitment. *Blood*. 1991; 78(1): 154—62.
11. Широкова Т.Е., Ваваев А.В., Довлатова Н.Л. Platelet activation and red cells alterations as a cause of thrombosis and rheological disturbances in patients with coronary heart disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2008; (1): 62—70. (in Russian)
12. Koda M., Banno Y., Naganawa T. Effect of neutrophil adhesion on the size of aggregates formed by agonist-activated platelets. *Platelets*. 2005; 16(8): 482—91.
13. Sabatier F., Roux V., Anfosso F., Camoin L., Sampol J., Dignat-George F. Interaction of endothelial microparticles with monocytic cells in vitro induces tissue factor-dependent procoagulant activity. *Blood*. 2002; 99(11): 3962—70.
14. Neumann F.J., Zohlnhofer D., Fakhoury L., Ott I., Gawaz M., Schornig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on platelet-leukocyte interaction and surface expression of the leukocyte integrin Mac-1 in acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34(5): 1420—6.

Поступила 01.08.15

Received 01.08.15