

## КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.111.7.06:547.587.11].083

Столяр М.А.<sup>1,2</sup>, Ольховский И.А.<sup>1,3</sup>

### К ВОПРОСУ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГРАНИЦ НОРМАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В ТЕСТЕ ИМПЕДАНСНОЙ АГРЕГОМЕТРИИ

<sup>1</sup>Красноярский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, 660036, Красноярск; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, 660041, Красноярск; <sup>3</sup>ФГБНУ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, 660036, Красноярск, Российская Федерация

Для оценки аналитических характеристик метода импедансной агрегометрии и аспиринового теста были обследованы 89 здоровых добровольцев — 55 женщин и 34 мужчины. Исследование агрегации тромбоцитов проводилось на агрегометре Chrono Log 700, индуктором являлся АДФ в конечной концентрации 5 мкМ. Рассчитывались коэффициенты аналитической, внутри- и межиндивидуальной вариации ( $CV_A$ ,  $CV_I$  и  $CV_G$  соответственно), индекс индивидуальности (ИИ) и критический уровень разницы (RCV). В результате проведенного исследования было выявлено, что АДФ-агрегация тромбоцитов у женщин значительно выше по сравнению с мужчинами. Необходимость стратификации популяции по полу для вычисления референсных границ была установлена методом расчета критерия Z ( $Z = 3,6$ ;  $Z_{крит} = 1,3$ ). Внутрииндивидуальная и аналитическая вариации импедансной агрегометрии составили 5,8 и 8,1% соответственно. В целом параметры агрегации в цельной крови характеризуются высокой степенью индивидуальности (ИИ < 0,6), что ограничивает применение референсных интервалов в агрегометрии для дифференцировки нормы и патологии. О статистически значимом изменении функциональной активности тромбоцитов можно говорить лишь при изменении амплитуды агрегации не менее чем на 26,9% при сравнении с предыдущим тестом у данного индивидуума.

**Ключевые слова:** импедансная агрегометрия тромбоцитов; биологическая вариация.

**Для цитирования:** Столяр М.А., Ольховский И.А. К вопросу определения границ нормальной реакции тромбоцитов в тесте импедансной агрегометрии. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (6): 359-363.

DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-6-359-363

Stolyar M.A.<sup>1,2</sup>, Olkhovsky I.A.<sup>1,3</sup>

ON ISSUE OF DETECTION OF LIMITS OF NORMAL REACTION OF THROMBOCYTES IN TESTING OF IMPEDANCE AGREGOMETRY

<sup>1</sup>The Krasnoyarskii branch of the hematologic research center of Minzdrav of Russia, 660036 Krasnoyarsk, Russia; <sup>2</sup>The Siberian federal university. 660041 Krasnoyarsk, Russia; <sup>3</sup>The Krasnoyarskii research center of the Siberian branch of the Russian academy of sciences, 660036 Krasnoyarsk, Russia

The study was carried out to evaluate analytical characteristics of impedance aggregometry technique and aspirin test. The sampling included 89 healthy volunteers i.e. 55 females and 34 males. The analysis of aggregation of thrombocytes was implemented using aggregometer Chrono Log 700. The ADP in ultimate concentration of 5 mkM was used as inductor. The coefficients were calculated concerning analytical, intra- and inter-individual variation ( $CV_A$ ,  $CV_I$ , and  $CV_G$  accordingly), index of individuality and critical level of difference (RCV). The study established that ADP-aggregation of thrombocytes was significantly higher in females as compared with males. The necessity of stratification of population by gender for calculation of reference limits was established using method of criterion Z calculation ( $Z=3.6$ ;  $Z_{crit}=1.3$ ). The intra-individual and analytical variation of impedance aggregometry made up to 5.8% and 8.1% correspondingly. Overall, parameters of aggregation in whole blood are characterized by high degree of individuality ( $II < 0.06$ ) that limits application of reference intervals in aggregometry for differentiating norm and pathology. The statistically reliable alteration of functional activity of thrombocytes can be considered only at change of amplitude of aggregation no less than up to 26.9% as comparing with previous test in particular individual.

**Key words:** impedance aggregometry of thrombocytes; biological variation

**For citation:** Stolyar M.A., Olkhovsky I.A. On issue of detection of limits of normal reaction of thrombocytes in testing of impedance aggregometry. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2016; 61 (6): 359-363. (in Russ.)

DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-359-363

**For correspondence:** Olkhovsky I.A., candidate of medical sciences, associate professor, director of Krasnoyarskii branch of the hematologic research center. e-mail: krashemcenter@mail.ru

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

**Financing.** The study was supported by budget programs of Krasnoyarskii research center of the Siberian branch of the Russian academy of sciences and by the Siberian federal university. Additional financing was provided by the Krasnoyarsk regional association of medical laboratory diagnostics.

Received 15.12.2015  
Accepted 15.01.2016

**Для корреспонденции:** Ольховский Игорь Алексеевич, канд. мед. наук, доц., дир. Красноярского филиала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, ст. науч. сотр. ФГБНУ Красноярский научный Центр Сибирского отделения РАН, 660036, Красноярск, e-mail: krashemcenter@mail.ru

**Введение.** Исследование агрегационной активности тромбоцитов является наиболее широко используемым методом дифференциальной диагностики тромбоцитопатий и выявления приобретенных тромбоцитарных дисфункций [1]. Хорошо известно [2—4] разнонаправленное влияние множества факторов (характер питания, лекарственные средства, национальность, пол и др.) на результат измерения агрегации, что обуславливает высокие требования к стандартизации подготовки пациента и выполнению аналитических технологий. Трудности стандартизации данного функционального теста ограничивают возможности количественной оценки и сопоставления с нормой результатов агрегометрии, необходимые для полноценной интерпретации тестов мониторинга лечения дезагрегантами. Вместе с тем в настоящее время наряду с широко распространенной оптической агрегометрией в лабораторную практику активно внедряется импедансный метод агрегометрии в цельной крови [5]. Импедансометрия позволяет исследовать функции тромбоцитов в физиологических условиях цельной крови, при этом уменьшаются преаналитические погрешности и исключается влияние центрифугирования. Методология определения границ нормальных показателей, основанная на анализе биологической вариации количественных измерений аналитов, была признана одной из приоритетных стратегий обеспечения качества лабораторных исследований на Стокгольмской конференции в 1999 г. [6, 7] и включена во вторую модель консенсуса конференции Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины в 2015 г. [8]. Вместе с тем случаи использования данного подхода для функциональных тестов пока не описаны. Импедансный метод измерения агрегации тромбоцитов до сих пор не рассматривался с позиций статистической оценки вариации регистрируемых параметров.

Целью данной работы было исследование аналитической, внутри- и межиндивидуальной биологической вариации метода импедансной агрегометрии в цельной крови.

**Материалы и методы.** Для оценки межиндивидуальной вариации ( $CV_G$ ) параметров агрегометрии, а также для расчета референсных интервалов в настоящее исследование включены данные обследования 89 клинически здоровых добровольцев (55 женщин и 34 мужчины в возрасте от 18 до 55 лет). Взятие крови осуществлялось из локтевой вены с 8 до 9 ч утра натощак в вакутейнер с цитратом натрия 3,2%. Тесты индуцированной агрегации тромбоцитов проводили в течение первых 3 ч после взятия крови на агрегометре Хронолог-700 («Chrono-Log», США) методом импеданса в цельной крови с использованием программного обеспечения Aggrolink 8. Индуктором агрегации был приготовленный ex tempore раствор АДФ (НПО «Ренам», Россия) в конечной концентрации 5 мкМ.

Коэффициенты вариации рассчитывались по формуле:

$$CV = S/\bar{X} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где  $S$  — среднеквадратическое отклонение:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}, \quad (2)$$

где  $\bar{X}$  — среднее арифметическое значение результатов  $n$  измерений ( $x_1, x_2, \dots, x_n$ ):

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}, \quad (3)$$

где  $\sum_{i=1}^n X_i$  — сумма результатов измерений  $x_1, x_2, \dots, x_n$ ;  $n$  — число измерений.

Аналитическая вариация тестов рассчитывалась по результатам 10 повторных измерений агрегации в пробе здорового донора по формуле (1). Временная динамика параметров агрегометрии оценивалась для 6 здоровых доноров через 30,

55, 80, 100, 120, 150 и 180 мин после взятия крови, пробы крови хранились при комнатной температуре.

Внутрииндивидуальная вариация ( $CV_I$ ) параметров агрегации оценивалась для 22 здоровых добровольцев, измерения проводили дважды с интервалом 2 нед. Добровольцы в течение 2 нед до исследования вели дневники, отражающие характер их питания и активности, они не принимали медикаментов, лекарственных трав или биологических добавок.

Значение критической разницы (RCV) рассчитывалось по формуле [6]:

$$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2), \quad (4)$$

где  $Z$  — стандартное нормальное отклонение (двусторонний параметр для  $p < 0,05$  равен 1,96),  $CV_A$  — аналитическая вариация,  $CV_I$  — внутрииндивидуальная вариация.

Индекс индивидуальности (ИИ) рассчитывался по формуле:

$$ИИ = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / CV_G, \quad (5)$$

Необходимость стратификации выборки оценивалась с использованием метода, рекомендованного национальным комитетом по клиническим и лабораторным стандартам (NCCLS) [6]. Для этого вычисляли параметр  $Z$  по формулам:

$Z = (\text{среднее группы 1} - \text{среднее группы 2}) / (SD_1^2 / \text{количество данных в 1-й группе} + SD_2^2 / \text{количество данных во 2-й группе})^{1/2}$ , (6)

$Z_{\text{крит}} = 3 \times (\text{количество данных в 1-й группе} + \text{количество данных во 2-й группе}) / 240)^{1/2}$ . (7)

Контроль качества для метода импедансной агрегометрии осуществлялся методом дубликатов, в соответствии с которым агрегация в каждой из 20 проб измерялась дважды в одной аналитической серии, после чего рассчитывался относительный размах  $R_i$  по формуле:

$$R_i = ((2 \times (X1 - X2)) / (X1 + X2)) \times 100\%, \quad (8)$$

где  $(X1 - X2)$  — разница между результатами определения по абсолютному значению.

Затем были рассчитаны контрольные пределы для построения контрольной карты и нанесены точки, соответствующие значениям  $R_i$  для проб, измеренных параллельно.

Для проведения статистической обработки использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0. Исследуемая выборка проверялась на наличие выпадающих значений с использованием критерия Граббса. Референсные интервалы агрегации тромбоцитов оценивались методом непараметрической статистики, рекомендованным Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC); при этом значения  $C_{2,5}$  и  $C_{97,5}$  соответствовали нижнему и верхнему референсным пределам. Значимость отличий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, описательная статистика представлена в виде значений медианы ( $Me$ ) и верхнего и нижнего квартилей ( $C_{25}$ — $C_{75}$ ). Наличие корреляционной связи оценивали с применением ранговой корреляции Спирмена. Дисперсионный анализ проводился с использованием технологии ANOVA. Различия оценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При анализе агрегационной активности в течение 3 ч после взятия крови была установлена некоторая вариабельность амплитуды агрегации (рис. 1). Хотя амплитуда агрегации имела тенденцию к более низким значениям в первые 30 мин после взятия крови, статистически значимых отличий между параметрами агрегации, измеренными через другие интервалы времени, не было выявлено ( $p > 0,05$ ). Поэтому можно утверждать, что в целом в течение времени, рекомендованного для измерения агрегации (3 ч), амплитуда агрегации изменялась незначительно, являясь устойчивой характеристикой в *in vitro* тесте.

В результате проведенных исследований были подтверждены описанные ранее [2, 9, 10] гендерные различия агрегации

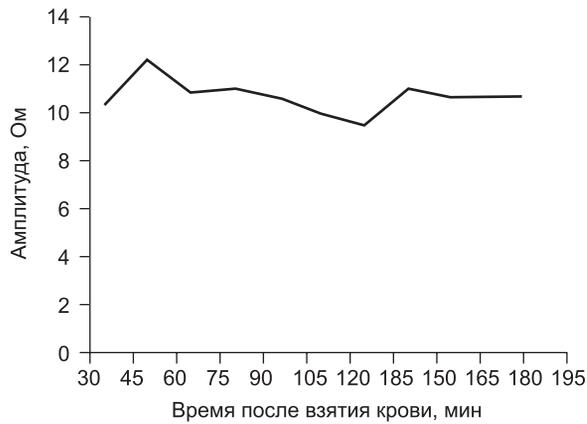


Рис. 1. Временная динамика амплитуды агрегации.

тромбоцитов: у женщин все параметры агрегации тромбоцитов значительно выше, чем у мужчин (табл. 1). Статистическая оценка необходимости стратификации референсных интервалов АДФ-индуцированной агрегации, проведенная с использованием рекомендованного NCCLS метода, подтвердила необходимость стратификации регистрируемых параметров по полу ( $Z = 3,6$ ;  $Z_{крит} = 1,3$  и, следовательно,  $Z > Z_{крит}$ ).

Согласно критерию нормальности Шапиро–Уилка, исследуемая выборка имела нормальное распределение параметров агрегации как для мужчин, так и для женщин (рис. 2). Согласно критерию Граббса, выпадающих значений в исследуемой выборке обнаружено не было. Были определены референсные интервалы параметров АДФ-индуцированной импедансной агрегометрии для мужчин и женщин по методике, рекомендованной Международной федерацией клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) (табл. 2).

Следует отметить, что полученные референсные интервалы отличаются от предлагаемых производителем аналитической системы («Сhгоно-Log»), в которых отсутствует гендерная дифференцировка. Поэтому для адекватного контроля тромбоцитарных функций лаборатория должна определять референсные значения в группе здоровых лиц, отдельно для мужчин и женщин.

Корреляционный анализ связи параметров агрегации с количеством клеток периферической крови показал присутствие лишь слабой взаимосвязи между этими величинами ( $r < 0,5$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, у здоровых лиц интенсив-

Таблица 1

**Параметры агрегации и эффект АСК у мужчин и женщин**

Параметр	Пол	
	Мужчины	Женщины
Возраст, годы	19,5 (18,0—23,0)	21,5 (21,0—35,0)
Амплитуда, Ом	8,0 (6,0—10,0)	10,0 (9,0—12,0)
Скорость, Ом/мин	5,0 (4,0—7,0)	9,0 (7,0—10,0)
Лаг-фаза, с	38,0 (32,0—52,0)	29,0 (22,0—33,0)
Площадь, Ом/мин <sup>2</sup>	29,4 (21,0—40,5)	45,5 (36,7—50,4)
Кол-во эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	5,1 (4,9—4,5)	4,5 (4,2—4,6)
Кол-во тромбоцитов, $\times 10^9/л$	210,5 (166,0—248,0)	225,0 (197,0—263,0)
Гематокрит, %	44,6 (41,2—47,4)	38,6 (36,5—40,0)

Таблица 2

**Референсные значения АДФ-индуцированной импедансной агрегометрии для мужчин и женщин ( $C_{2,5\%}$ — $C_{97,5\%}$ )**

	Амплитуда, Ом	Скорость, Ом/мин	Лаг-фаза, с	Площадь, Ом <sup>2</sup> /мин
Мужчины	3—12	3—8	17—66	11—49
Женщины	5—17	4—15	10—50	18—78

ность агрегации обусловлена скорее качественным состоянием тромбоцитов, а не их количеством.

В среднем внутрииндивидуальная вариация амплитуды агрегации составила 5,8%, а коэффициент межиндивидуальной вариации параметров агрегации у мужчин был значительно больше, чем у женщин (табл. 3).

Дисперсионный анализ показал, что пол оказывает статистически значимое влияние на межиндивидуальную дисперсию показателей агрегации ( $F = 19,4$ ,  $p < 0,001$ ): в группе мужчин показатель дисперсии был больше, чем в группе женщин.

Аналитическая вариация параметров агрегации была в диапазоне от 12 до 20%, что согласуется с данными, опубликованными для прибора Multiplate [11].

Из табл. 3 видно, что  $CV_I$  для всех показателей агрегометрии был значительно меньше, чем  $CV_G$ . Лабораторные тесты, для которых соблюдается данное условие, характеризуются понятием «высокоиндивидуальные», которое можно оценить количественно с помощью «индекса индивидуальности» (ИИ). В соответствии с данными табл. 3 ИИ для всех параметров импедансной агрегометрии оказался ниже 0,6, что свидетельствует о высокой индивидуальной вариабельности показателей и теоретически ограничивает применение референсных интервалов в импедансной агрегометрии. Следует отметить, что в доступных базах данных отсутствуют универсальные пределы значения  $CV_I$  для агрегометрии, а необходимость вычисления этого критерия в каждой лаборатории влечет за собой неточности, связанные с разным уровнем контроля за референсными индивидуумами (контроль за питанием, физической нагрузкой, приемом лекарств и т.д.); это может оказывать значительное влияние на величину  $CV_I$ , вследствие чего могут возникать различия в других расчетных критериях. Из результатов оценки внутрииндивидуальной вариации параметров агрегометрии, представленных на рис. 3, следует, что амплитуда агрегации большинства здоровых лиц изменяется во времени, и лишь в 32% случаев результат полностью совпадал с предыдущим измерением. Также следует отметить, что ни у одного из обследованных разброс значений амплитуды агрегации не покрывает весь референсный интервал, что является

Таблица 3

**Коэффициенты вариации параметров агрегации**

Параметр	Амплитуда, Ом	Скорость, Ом/мин	Лаг-фаза, с	Площадь, Ом/мин <sup>2</sup>
Коэффициент аналитической вариации, %	8,1	6,5	5,4	7,0
Коэффициент внутрииндивидуальной вариации, %	5,8	15,3	11,9	9,1
Индекс индивидуальности	0,3	0,5	0,3	0,3
RCV, %	26,9	44,9	35,3	30,8

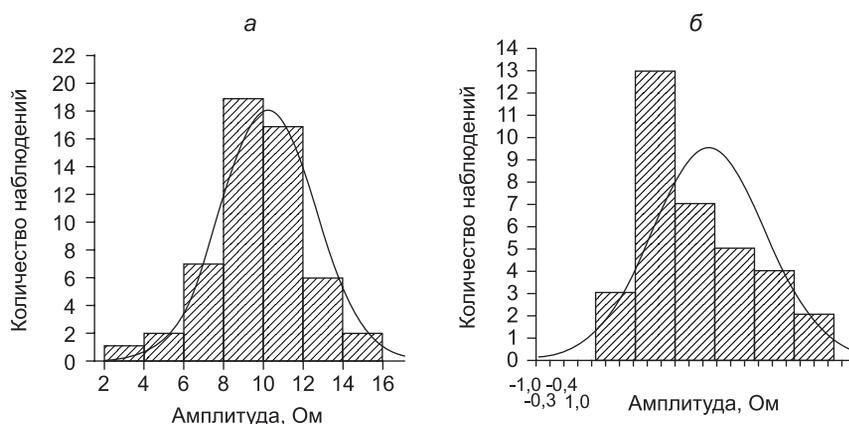


Рис. 2. Распределение величины амплитуды агрегации среди 34 мужчин и 55 женщин до и после инкубации с АСК: а — женщины, б — мужчины.

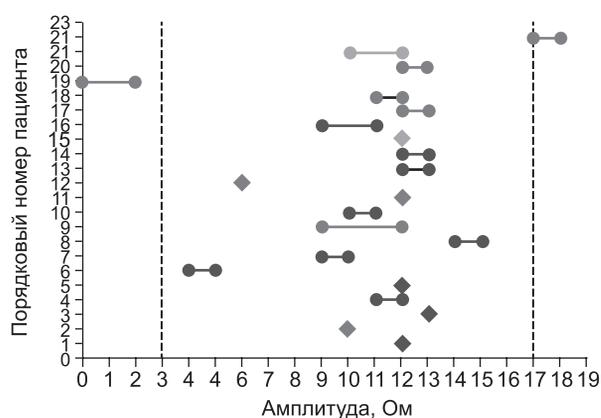


Рис. 3. Внутрииндивидуальная вариация амплитуды агрегации у 22 здоровых добровольцев. Ромбами отмечены совпадающие значения амплитуды, пунктиром обозначен референсный интервал.

важным основанием для ограничения применимости референсных интервалов. С этой точки зрения весьма конструктивным представляется подход, предложенный К. Фрейзером: он основан на расчете критической разницы результатов двух повторных измерений лабораторного показателя (RCV), которая является альтернативой референсному интервалу для обеспечения мониторинга состояния пациента [6]. При расчете RCV для параметров агрегации (см. табл. 3) оказалось, что только при изменении амплитуды агрегации не менее чем на 26,9% при повторном обследовании можно говорить о действительно значимой динамике.

Лабораторное исследование агрегации включено в клинические рекомендации диагностики тромбоцитопатий, болезни Виллебранда и других гематологических нарушений [12, 13]. Однако в этих документах дифференцировка нормы и патологии происходит с использованием качественных терминов «снижение» и «отсутствие» агрегации, и нет четких указаний на диапазоны допустимых величин агрегации. Кроме того, на сегодняшний день нет исследований, доказывающих клиническую значимость повышенных величин агрегационного ответа тромбоцитов [14, 15]. Таким образом, использование референсных диапазонов в агрегометрии не регламентировано существующими рекомендациями по ведению больных, а также нет доказательств того,

что вышедшие за референсный интервал значения связаны с определенной клинической ситуацией. Поэтому использование параметра RCV может стать более корректной альтернативой существующим референсным диапазонам, если будут получены доказательства того, что его значения связаны с определенной клинической ситуацией.

В ряде работ было показано, что женщины имеют более выраженный агрегационный ответ тромбоцитов, чем мужчины [2, 9, 10], но причины такого феномена до сих пор остаются неясными. В качестве основных гипотетических механизмов гендерных отличий в агрегации тромбоцитов рассматривается влияние половых гормонов на внутритромбоцитарные сигнальные механизмы [10]. В настоящем исследовании были получены значительные отличия в исходной агрегации тромбоцитов и межиндивидуальной

вариации между мужчинами и женщинами. Поэтому использование гендерной дифференцировки в анализе полученных данных может повысить точность оценки взаимосвязи агрегационных характеристик тромбоцитов и индивидуальных клинических проявлений нарушения гемостаза.

**Заключение.** Таким образом, полученная гендерная разница параметров агрегации тромбоцитов в цельной крови свидетельствует о необходимости стратификации популяционных референсных интервалов по данному признаку, а высокая индивидуальность параметров агрегометрии говорит о несостоятельности общепринятых правил интерпретации результатов агрегации, основанных на учете исключительно популяционных референсных интервалов. Очевидно, что, с учетом статистических критериев качества, импедансная агрегометрия тромбоцитов имеет все основания занять прочное место среди лабораторных методов мониторинга состояния пациента и эффективности терапии при условии достоверного определения границ агрегационной реакции тромбоцитов, критичных для принятия клинического решения.

**Финансирование.** Настоящее исследование проведено в рамках бюджетных программ НИР ФГБУН КНЦ СО РАН и ФГАОУ ВО СФУ. Дополнительная финансовая поддержка была получена от региональной общественной организации РОО «Красноярская краевая ассоциация медицинской лабораторий диагностики».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—5, 7—9, 11, 14—15 см. REFERENCES)

1. Фрейзер К.Г. *Биологическая вариация: от теории к практике*. Перевод с английского. М.: Медиздат; 2010.
10. Ольховский И.А., Столяр М.А. О критериях аспиринорезистентности в импедансном тесте агрегации тромбоцитов. *Кардиология и ревматология*. 2013; (1): 8—12.
12. Национальное гематологическое общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда. М.; 2013.
13. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1237н. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гемофилии А, гемофилии В, болезни Виллебранда, редких геморрагических коагулопатиях и тромбоцитопатиях, протромботических состояниях, плановая первичная диагностика (Зарегистрировано в Минюсте России 06.03.2013 № 27538). М.; 2013.

Поступила 15.12.15

## REFERENCES

1. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Rev.* 2005; 19 (2): 111—23.
2. Miller C.H., Rice A.S., Garrett K., Stein S.F. Gender, race and diet affect platelet function tests in normal subjects, contributing to a high rate of abnormal results. *Br. J. Haematol.* 2014; 165 (6): 842—53.
3. Hung J., Lam J.Y., Lacoste L., Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation.* 1995; 92 (9): 2432—6.
4. Varani K., Portaluppi F., Gessi S., Merighi S., Ongini E., Belardinelli L. et al. Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A2A receptors: functional and biochemical aspects. *Circulation.* 2000; 102 (3): 285—9.
5. Velik-Salchner C., Maier S., Innerhofer P., Streif W., Klingler A., Kolbitsch C. et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: The results of a pilot study. *Anesth. Analg.* 2008; 107 (6): 1798—806.
6. Fraser C.G. *Biological Variations from Principles to Practice.* Washington: AACC press; 2001.
7. Ricós C., Alvarez V., Cava F., García-Lario J.V., Klingler A., Kolbitsch C. et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1999; 59 (7): 491—500.
8. Sandberg S., Fraser C.G., Horvath A.R., Jansen R., Jones G., Oosterhuis W. et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53 (6): 833—5.
9. Otahbachi M., Simoni J., Simoni G., Moeller J.F., Cevik C., Meyerrose G.E. et al. Gender differences in platelet aggregation in healthy individuals. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2010; 30 (2): 184—91.
10. Ol'khovskiy I.A., Stolyar M.A. Criteria for aspirin resistance in the impedance test for platelet aggregation. *Kardioangiologiya i revmatologiya.* 2013; (1): 8—12. (in Russian)
11. Seyfert U.T., Haubelt H., Vogt A., Hellstern P. Variables influencing Multiplate (TM) whole blood impedance platelet aggregometry and turbidimetric platelet aggregation in healthy individuals. *Platelets.* 2007; 18 (3): 199—206.
12. The National Society of Hematology. Federal guidelines for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Moscow; 2013. (in Russian)
13. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 20.12.2012 № 1237н. On approval of the standard of primary health care for children with hemophilia A, hemophilia B, von Willebrand disease, rare hemorrhagic coagulopathy and trombositopatya, prothrombotic states planned primary diagnosis (Registered in the Ministry of Justice of Russia 06.03.2013 N 27538). Moscow; 2013. (in Russian)
14. Cattaneo M., Cerletti C., Harrison P., Hayward M., Kenny D., Nugent D. et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 1183—9.
15. Serebruany V.L., McKenzie M.E., Meister A.F., Fuzaylova S.Y., Gurbel P., Atar D. et al. Whole blood impedance aggregometry for the assessment of platelet function in patients with congestive heart failure (EPCOT Trial). *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4 (4): 461—7.

Received 15.12.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.111.7.083

Горохова В.С.<sup>1</sup>, Черновол П.А.<sup>2</sup>, Черновол В.П.<sup>2</sup>, Сулаева О.Н.<sup>3</sup>

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА ТРОМБОЦИТОВ НА АДФ: ОТ ТЕОРИИ ТРОМБОГЕНЕЗА К ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ

<sup>1</sup>Клинико-диагностическая лаборатория, ФК «Металлург», 83029, Донецк; <sup>2</sup>«Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца» Минздрава Украины, 01601, Киев; <sup>3</sup>«Запорожский государственный медицинский университет» Минздрава Украины, 69035, Запорожье

Для оценки вариабельности морфогенетического потенциала плазмы, богатой тромбоцитами, был проведен анализ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, выделенных из крови 32 добровольцев-мужчин в возрасте от 18 до 42 (22 ± 3) лет. Выявлен бимодальный характер реакции тромбоцитов на АДФ с пиками агрегации в диапазоне 30—50% и 60—80%. Помимо индивидуальных различий в амплитуде агрегации, выявлены различия во времени достижения пика агрегации и выхода на плато. У части добровольцев зафиксирован обратимый характер агрегационной кривой, отражающий отсутствие фазы стабилизации тромбогенеза. Характеристики агрегационных кривых, ассоциированные с активацией сигнальных систем, запуском дегрануляции тромбоцитов и экспозиции GPIIb/IIIa, могут отражать скорость и эффективность секреции гранул тромбоцитов при использовании стандартных доз стимуляторов агрегации. Это обосновывает необходимость предварительной оценки агрегационного ответа тромбоцитов для прогнозирования эффективности дегрануляции и высвобождения из гранул тромбоцитов биологически активных молекул, определяющих морфогенетический потенциал плазмы, богатой тромбоцитами.

Ключевые слова: тромбоциты; агрегация; плазма, богатая тромбоцитами; морфогенетический эффект.

Для цитирования: Горохова В.С., Черновол П.А., Черновол В.П., Сулаева О.Н. Вариабельность ответа тромбоцитов на АДФ: от теории тромбогенеза к практическому применению богатой тромбоцитами плазмы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (6): 363-367. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-363-367

Gorokhova V.S.<sup>1</sup>, Chernovol P.A.<sup>2</sup>, Chernovol V.P.<sup>2</sup>, Sulaeva O.N.<sup>3</sup>

THE VARIABILITY OF RESPONSE OF THROMBOCYTES TO ADP: FROM THEORY OF THROMBOGENESIS TO PRACTICAL APPLICATION OF PLASMA RICH IN THROMBOCYTES

Для корреспонденции: Сулаева Оксана Николаевна, д-р мед. наук, проф., Запорожский государственный медицинский университет, 69035, Запорожье, Украина. e-mail: oksana.sulaeva@gmail.com