

**М.М. Танашян, З.А. Суслина, В.Г. Ионова, М.А. Домашенко,
С. В. Орлов, А. О. Чечеткин, М. Ю. Плешкова**

**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ
ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОННЫХ
АРТЕРИЙ**

Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

Реферат. Изучены биохимические маркеры дисфункции эндотелия, а также состояние системы гемореологии и гемостаза в зависимости от степени структурных поражений сонных артерий у 80 пациентов с ишемическим инсультом. Обнаружена взаимосвязь выраженности процессов гемостатической активации и эндотелиальной дисфункции со степенью поражения сонных артерий и периодом ишемического инсульта. Мониторинг основных маркеров дисфункции эндотелия и гемостатической активации может открыть новые перспективы терапевтического воздействия путем дифференцированного проведения гемангиокорректорных и эндотелийпротекторных мероприятий у пациентов с различной степенью структурного поражения сонных артерий.

М.М.Танашян, З.А.Суслина, В.Г.Ионова,
М.А.Долгашенко, С.В.Орлов, А.О.Чечеткин,
М.Ю.Плешкова

ЙОКЫ АРТЕРИЯЛ•РЕНЕ• АТЕРОСКЛЕРОЗ
ЗААРЛАНУЫ ТӨРЛЕЧ• Д•Р••Д• БУЛГАНДА
ИШЕМИЯ ИНСУЛЬТЫ БЕЛ•Н АВЫРГАН КЕШЕЛ•РД•
ЭНДОТЕЛИЙ ФУНКЦИЯСЕНЕ• ТОРЫШЫ

Ишемик инсульт авырулы 80 пациентны•, йокы артериял•рене• структур заарлану д•р••сен• б•йле р•
вешт• эндотемий дисфункциясене? биохимик маркерлары, шулай ук гемореология h•м гемостаз системасы торышы
өйр• нелде. Йокы артериял•рене• заарлану д•р••се h•м ишемик инсульт чоры бел•н б•йле гемостатик активлашу h•м
эндотелиаль дисфункция процесслары арасында үзара б•йл•
неш барлыгы беленг•н. Эндотелий дисфункциясе бел•н гемостатик активлашуны• төп маркерлары мониторингы
йокы артериял•рене• структур заарлануы төрлеч• д•р••д• булган пациентларда дифференцияле уздыру юлы
бел•н терапевтик йогынты ясауны• я•а перспективаларын
сынап карага мөмкин.

M.M. Tanashyan, Z.A. Suslina, V.G. Ionova, M.A.
Domashenko, S.V. Orlov, A.O. Chechetkin, M.Yu. Pleshkova

ENDOTHELIUM FUNCTION STATE IN PATIENTS WITH
ISCHEMIC INSULT AT DIFFERENT FORMS OF CAROTID
ARTERIES ATHEROSCLEROTIC LESION

Biochemical marks of endothelium dysfunction, as well as hemorheology and hemostasis system state have been studied in 80 patients with ischemic insult due to level of structural lesion of carotid arteries. It was found an intercorrelation of

manifestation of hemostatic activation process and endothelium dysfunction with level of carotid arteries lesion and ischemic insult period. Monitoring of main marks of endothelium dysfunction and hemostatic activation is capable to open new perspectives of therapy by differentiated measures, causing hemostatic activation and endothelium protection in patients with different levels of structural lesion of carotid arteries.

Одной из наиболее частых причин развития ишемического инсульта (ИИ) является атеросклеротическое поражение сосудов дуги аорты, в первую очередь, внутренних сонных артерий [1, 6]. Так, по данным Института неврологии РАМН, в соответствии с концепцией патогенетической гетерогенности ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), на долю атеротромботического инсульта приходится до 30—34% случаев, а на гемодинамический инсульт — до 15% ишемических НМК [2].

Потеря структурной целостности внутренних слоев сосудистой стенки в большинстве случаев обусловлена прогрессированием атеросклероза [4, 7, 12, 20]. При этом, наряду со структурными изменениями церебрального сосудистого русла, важное значение в развитии сосудистых заболеваний головного мозга имеют нарушения функциональных свойств сосудистой стенки. Эндотелий сосудов, вырабатывая различные биологически активные вещества, принимает самое активное участие в поддержании сосудистого тонуса, агробиогенности сосудистой стенки, регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов, проявляет про- и антикоагулянтную, фибринолитическую активность, участвует в процессах воспаления [3].

На сегодняшний день концепция эндотелиальной дисфункции считается принципиально

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ

важным звеном патогенеза атеросклероза и его осложнений, среди которых одно из первых мест занимает ИИ. При этом как процессы роста атеросклеротической бляшки, так и нарушения ее целостности ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией. Вместе с тем количество работ, отражающих связь цереброваскулярных заболеваний с дисфункцией эндотелия, довольно ограничено.

Целью данной работы явилось изучение состояния функции эндотелия в зависимости от степени структурных поражений сонных артерий (СА) у больных в различные периоды ИИ.

Обследовано 80 больных с ИИ — 40 пациентов находились в остром периоде заболевания (первые 48 часов с момента развития неврологической симптоматики), 40 — в раннем резидуальном периоде НМК (от 1 до 3 месяцев). Для выяснения степени структурного поражения сонных артерий всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий

выраженности эндотелиальной дисфункции была использована лабораторная диагностика различных ее маркеров: антитромбина III (АТ III), фактора фон Виллебранда (фФВ), протеинов С и S, тканевого активатора плазминогена (t-PA).

В качестве группы контроля были использованы параметры гемореологии и гемостаза у 26 здоровых лиц.

Статистическая обработка результатов производилась с применением пакета компьютерных прикладных программ «Statistica», версия 6.0 (StatSoft, 2003), при этом применялись непараметрические методы анализа. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей: Me [25%; 75%]. Статистическая значимость принималась при $p<0,05$.

Все обследованные больные были распределены на две группы в зависимости от степени атеросклеротического поражения СА. В 1-ю группу вошли пациенты, у которых

Таблица 1

Показатели гемореологии у пациентов с негрубыми (1-я группа) и выраженным (2-я группа) структурными поражениями сонных артерий (Me [25%; 75%])

Показатели	Все больные		Группа больных				Здоовье (n=39)	
			острый период ИИ		резидуальный период ИИ			
	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=41)	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=19)	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=18)		
Вязкость крови, отн.ед.	4,3 [4,2; 4,4]	4,4 [4,1; 4,7]	4,3 [4,1; 4,5]	4,4 [4,3; 4,5]	4,4 [4,3; 4,5]	4,5 [4,3; 4,7]	3,8 [3,7; 3,9]	
Фибриноген, г/л	3,9 [3,6; 4,3]	4,0 [3,9; 4,5]	4,1 [3,4; 4,9]	4,0 [3,3; 4,2]	3,6 [2,9; 4,1]	3,8 [3,1; 4,6]	3,3 [2,2; 4,0]	
Гематокрит, %	43,0 [40,5; 45,3]*	45,3 [42,7; 47,8]	43,0 [40,0; 46,0]*	45,1 [42,7; 48,1]	43,0 [41,0; 44,5]*	46,0 [43,0; 47,5]	40,0 [35,0; 44,0]	
Агрегация эритроцитов, %	14,2 [13,2; 15,2]	13,9 [13,0; 14,8]	18,6 [17,7; 19,5]*	13,1 [12,3; 13,9]	10,5 [9,6; 11,4]*	13,4 [13,6; 14,2]	12,4 [10,0; 14,8]	
Деформируемость эритроцитов, с	89,4 [88,2; 90,6]*	94,2 [92,3; 96,1]	100,5 [98,2; 102,8]*	91,6 [89,0; 94,2]	87,1 [85,7; 88,5]*	94,0 [91,3; 96,7]	79,9 [78,9; 81,0]	
Агрегация тромбоцитов, АДФ, %	49,7 [47,9; 51,5]*	54,2 [52,1; 56,3]	53,0 [51,1; 55,9]*	44,5 [41,3; 47,3]	52,1 [49,2; 53,0]*	60,9 [57,7; 64,1]	35,1 [33,1; 37,0]	
Агрегация тромбоцитов, Адр, %	54,3 [52,1; 56,5]	57,3 [56,1; 58,5]	51,4 [49,6; 53,2]	43,7 [41,1; 46,3]	35,0 [29,8; 41,2]*	63,2 [59,6; 66,8]	33,9 [31,0; 36,8]	

* $p<0,05$. То же в табл. 2.

головы (МАГ) на ультразвуковом приборе «Aspen» фирмы «Acuson & Siemens Company» (Германия).

У всех больных были исследованы основные реологические (вязкость крови, агрегация и деформируемость эритроцитов, фибриногена, гематокрита) и гемостатические (агрегация тромбоцитов под воздействием индукторов — адреналина и АДФ, растворимых комплексов фибрин-мономера — РКФМ, D-димера, фибринолитической активности плазмы крови, индекса фибринолиза) показатели. Для оценки

ультразвуковая картина была нормальной либо имелись незначительные гемодинамические нарушения в одной из внутренних СА. Во 2-ю группу были включены больные с тяжелой сочетанной патологией сосудов мозга — множественными грубыми стенозами и/или закупоркой. Результаты исследования параметров гемореологии и гемостаза, биохимических и ультразвуковых маркеров дисфункции эндотелия представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 2

Биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с негрубыми (1-я группа) и выраженным (2-я группа) структурными поражениями сонных артерий (Me [25%; 75%])

Показатели	Все больные		Группа больных				Здооевые (n=26)	
			острый период ИИ		резидуальный период ИИ			
	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=41)	1-я группа (n=21)	2-я группа (n=19)	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=18)		
Антитромбин III, %	112,7 [103,4; 122,0]	103,4 [94,9; 109,3]	109,0 [97,8; 119,0]*	99,1 [93,6; 103,2]	115,0 [107,5; 126,0]	107,6 [97,5; 116,1]	93,0 [71,0; 115,1]	
Протеин C, %	102,3 [98,2; 106,4]	100,7 [98,2; 103,2]	92,6 [90,5; 94,7]*	82,8 [79,3; 85,3]	105,6 [102,4; 108,8]	102,4 [100,3; 104,5]	110,3 [106,0; 114,6]	
Протеин S, %	108,4 [107,2; 109,6]*	103,4 [101,2; 105,6]	94,5 [93,6; 95,4]*	91,8 [91,0; 92,6]	107,4 [105,5; 109,3]*	103,2 [101,6; 104,8]	115,8 [108,4; 123,2]	
фФВ, %	142,6 [133,3; 175,7]	153,7 [123,4; 181,0]	158,0 [130,0; 180,8]	163,3 [145,2; 198,7]	117,0 [85,4; 154,1]	127,1 [95,8; 162,5]	89,4 [61,3; 117,5]	
Активность плазминогена, %	94,3 [93,0; 95,6]	92,3 [90,0; 94,6]	95,6 [93,3; 97,9]*	88,0 [84,3; 91,7]	93,2 [91,1; 95,3]	90,1 [88,2; 92,0]	97,4 [92,5; 102,3]	
Антиген тканевого активатора плазминогена, нг/мл	5,4 [5,0; 5,8]	4,3 [4,4; 5,2]	6,3 [5,8; 6,8]	5,6 [5,2; 6,0]	5,4 [4,7; 6,1]	4,9 [4,0; 5,8]	3,1 [1,8; 4,4]	
D-димер, мг/мл	0,6 [0,4; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,3 [0,2; 0,4]*	0,9 [0,7; 1,1]	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,7]	0,02 [0,019;	
РКФМ, мг%	14,4 [9,0; 19,8]*	25,8 [21,6; 30]	33,8 [29,5; 38,1]*	43,8 [38,0; 49,6]	12,6 [10,1; 15,1]	15,6 [14,4; 16,8]	0,021]	
							5,7 [3,3; 8,1]	

Анализ полученных данных в отношении всех больных вне зависимости от периода заболевания выявил наличие наиболее значимых изменений маркеров дисфункции эндотелия у больных с тяжелой сосудистой патологией. Показатели вязкости крови, фибриногена, агрегации эритроцитов в обеих группах пациентов достоверно превышали контрольные величины ($p<0,05$), но между группами не различались. Однако величины гематокрита и деформируемости эритроцитов у больных 2-й группы с выраженным изменениями СА были значительно выше, чем у больных 1-й группы. В обеих группах наблюдалась также активация тромбоцитов, четкий рост маркеров фибринообразования — D-димера и РКФМ, причем значения РКФМ во 2-й группе достоверно превышали таковые в 1-й группе, что отражает наличие более интенсивных процессов внутрисосудистого тромбинообразования и формирования мономеров фибрина у пациентов с тяжелой сочетанной патологией сосудов мозга (табл. 2).

Функция естественных антикоагулянтов, проявляя тенденцию к снижению активности по сравнению с контролем, также в большей степени ухудшалась при наличии тяжелой сосудистой патологии СА. У больных с острыми НМК отмечались более низкие показатели концентрации АТ III ($p<0,05$) и протеина С ($p<0,05$) по сравнению с аналогичными показателями пациентов в резидуальном периоде ИИ. В то же время концентрация протеина S была достоверно ниже

у пациентов с тяжелым атеросклеротическим поражением МАГ по сравнению с контролем и с пациентами 1-й группы ($p<0,05$).

У пациентов с ИИ продемонстрированы более высокие показатели концентрация фФВ плазмы крови, чем у лиц в резидуальном периоде ИИ ($p<0,05$). У пациентов с ИИ вне зависимости от стадии заболевания большие значения фФВ имели место при грубом атеросклеротическом поражении СА. При этом наиболее выраженное повышение уровня фФВ отмечалось у пациентов с ИИ на фоне тяжелой сочетанной патологии МАГ. Кроме того, в обеих группах больных фибринолитическая активность плазмы крови была достоверно ниже нормальных значений. Обращает на себя внимание наличие более значимого по сравнению с контролем роста уровня антигена t-PA у больных 1-й группы ($p<0,05$), при этом в обеих группах выявлялось снижение его активаторной активности ($p<0,05$).

Анализ изменения гемореологических характеристик в зависимости от клинической стадии заболевания выявил, что в остром периоде ИИ (первые сутки заболевания) наиболее значимые сдвиги отдельных параметров наблюдались у пациентов 1-й группы с минимальным поражением СА. Прежде всего обращает на себя внимание резкое изменение функций клеток крови — в большей степени повышена агрегационная активность как эритроцитов ($p<0,05$), так и тромбоцитов ($p<0,05$), а также значительнее

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОННЫХ АРТЕРИЙ

ухудшена деформируемость эритроцитов ($p<0,05$). В то же время уровень гематокрита у этих больных существенно ниже, чем у пациентов с выраженной патологией МАГ ($p<0,05$). Вязкость крови и концентрация фибриногена в равной мере превышали нормальные величины. Следует отметить, что в острой фазе инсульта в обеих группах больных существенно по сравнению с контролем возрастали показатели D-димера и РКФМ, причем оба маркера тромбообразования были более существенно увеличены у пациентов 2-й группы. Так, уровень D-димера у них в 3 раза превышал таковой в 1-й группе ($p<0,05$). Концентрация РКФМ, превышавшая нормальный показатель более чем в 7 раз, также была достоверно выше таковой у больных с сочетанной патологией МАГ ($p<0,05$).

Таким образом, обнаружена взаимосвязь выраженности процессов гемостатической активации со степенью поражения СА и периодом ИИ. В остром периоде инсульта наиболее выраженные сдвиги гемореологических показателей были выявлены у пациентов с минимальными структурными изменениями МАГ или с их отсутствием, в то время как в резидуальном периоде заболевания, наоборот, отмечалось резкое ухудшение изученных параметров у больных с тяжелой структурной патологией СА.

Формирование сосудистой патологии головного мозга определяется различными факторами, причем в большинстве наблюдений (около 90%) ишемия мозга развивается на фоне атеросклеротических изменений СА и церебральных артерий. В развитии ишемических цереброваскулярных заболеваний существенную роль играют нарушения гемореологических, коагуляционных и фибринолитических свойств крови, которые усиливают процессы атерогенеза и потенцируют НМК [4, 7, 20]. Нарушение структурной целостности сосуда также ассоциируется с дальнейшим прогрессированием атерогенеза, повреждающим гемостатические механизмы. Изменение напряжения сдвига в результате стенозирования просвета сосуда активирует циркулирующие тромбоциты [17]. Особые гидродинамические условия существуют ниже места сужения сосуда, где вследствие турбулентного тока и изменения локальной гемодинамики происходит массивное отложение форменных элементов крови на стенках сосудов с формированием тромба. Считается, что изолирован-

ное повышение агрегационной способности тромбоцитов вызывает временные изменения кровотока, но при наличии сужений сосудов, их извитости конгломераты тромбоцитов могут привести к формированию очага ишемии [4, 6, 8]. Нами же установлено, что в остром периоде инсульта резкое ухудшение основных гемореологических детерминант отмечалось у пациентов с отсутствием выраженного поражения МАГ. Полученные результаты могут свидетельствовать о превалировании гемореологического компонента, а вернее, о ведущей роли гемореологических, гемостатических и фибринолитических сдвигов в развитии острого НМК у больных с неизмененными МАГ. Это еще раз подтверждает возможность реологической микроокклюзии церебрального сосуда тромбо- и эритроцитарными агрегатами, а также отдельными ригидными форменными элементами крови [14, 15, 18]. Наши данные согласуются с мнением B. Weksler (1995) о том, что гематологические нарушения, которые индуцируют тромботическую тенденцию, повышают общий риск развития ИИ и могут непосредственно служить причиной церебральной ишемии у больных без других факторов риска [19].

Нарушения антикоагулянтов (повышение уровня прокоагулянтов и уменьшение уровня антикоагулянтов) и фибринолитических свойств крови находились в прямой зависимости от степени поражения СА как в остром, так и в резидуальном периоде ишемического инсульта. Обнаруженный факт существенного нарастания уровня антитела t-PA у обследованных в остром периоде инсульта больных заслуживает особого внимания. Это может быть результатом защитно-компенсаторного нарастания уровня t-PA в ответ на развитие НМК преимущественно у больных с первичным острым эпизодом. Указанные изменения системы фибринолиза, многие компоненты которой синтезируются в эндотелии сосудистой стенки, могут, по-видимому, косвенно свидетельствовать о некоторой сохранности функциональных свойств эндотелия у больных с минимальным поражением МАГ и об очень резком нарушении функционирования сосудистой стенки при обширном и активном атеросклеротическом процессе.

Отдельного обсуждения требуют выявленные изменения уровня фФВ у обследованных больных. В работе B. Boneu et al. (1975) впервые уровень фФВ плазмы крови был использован в качестве

маркера эндотелиальной дисфункции [11]. В дальнейшем связь повышения ффВ со степенью повреждения эндотелия была доказана экспериментальными и клиническими работами. Выявленное в нашей работе повышение уровня ффВ у пациентов обеих групп, больше выраженное у пациентов со стенозирующей патологией СА, может свидетельствовать о выраженной эндотелиальной дисфункции у больных данной категории, сопровождающей существенные структурные изменения МАГ.

Известно, что как процессы роста атеросклеротической бляшки, так и нарушения ее целостности ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией [10]. Наши данные подтверждают результаты М.И. Лутай и соавт. (2003) и А.Т. Noto et al. (2006), которые показывают связь эндотелиальной дисфункции с атеросклеротическим поражением сонных артерий [5, 16] и корреляцию степени вазомоторной дисфункции с величиной комплекса интима—медиа, наличием бляшек в сонных артериях и окклюзией внутренней сонной артерии [9, 13].

Таким образом, грубые структурные поражения СА у больных с ИИ ассоциируются с выраженным дисбалансом выработки эндотелием веществ с прокоагулянтной (повышение содержания фактора фон Виллебранда) и антикоагулянтной активностью (уменьшение выработки антитромбина III, протеинов C и S), т.е. протекают на фоне эндотелиальной дисфункции. Относительная компенсация сосудистого процесса при выходе из острого периода инсульта достигается, по-видимому, за счет чрезвычайного напряжения защитных компонентов систем гемореологии, гемостаза и фибринолиза. Срыв, поломка взаимосвязей внутри указанных систем могут усугубить процесс развития цереброваскулярной недостаточности и реализации острого НМК. Мониторинг основных маркеров гемостатической активации не только способствует более глубокому пониманию патофизиологии процессов ишемического каскада в мозге, но и открывает новые перспективы терапевтического воздействия путем дифференцированного проведения гемангикорректирующих мероприятий у больных с различной степенью структурного поражения МАГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н. В. Нейронаука и клиническая ангионеврология: проблемы гетерогенности ишемических поражений мозга // Вестн. РАМН. — 1993. — № 7. — С. 40—42.
 2. Верещагин Н.В., Суслина З.А. Современное представление о патогенетической гетерогенности ишемического инсульта / В кн.: Очерки ангиневрологии. / Под ред. З.А.Суслиной. — М., 2005. — С. 82—85.
 3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. акад. И. П. Павлова. / Под ред. проф. Н. Н. Петрищева. — СПб, 2003.
 4. Ионова В.Г. Патогенетические аспекты гемореологических нарушений при ишемических сосудистых заболеваниях мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994.
 5. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И., Слободской В.А., Немчина Е.А. // Украинский кардиологический журнал. — 2003. — №6. — С.1—6
 6. Пирадов М. А., Верещагин Н. В., Лунев Д. К. и др. // Журн. невропатол. и психиатр. — 1986. — № 1. — С. 11—14.
 7. Профилактика тромбозов / Балуда В. П., Деянов И. И., Балуда М. В. и др./ Под ред. В. П.Балуды. — Саратов, 1992.
 8. Шмидт Е. В. // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 3. — С. 22—26.
 9. Шутов А.А., Байдина Т.В., Агафонов А.В. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. — 2005. — №14. — С.42—45
 10. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol.23. — P.168—175.
 11. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage // Lancet. — 1975. — Vol. 30. — P. 325—333.
 12. Ernst E. // J. Intern. Angiol. — 1996. — Vol. 15, № 2. — Suppl. 1. — P. 36.
 13. Gokce N., Keaney J., Hunter L., et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol.41.— P.1769—1775.
 14. Halvorsen A.M., Furrell N., Wang L.J.C. // Stroke. — 1994. — Vol. 25, № 8. — P. 1632—1636.
 15. McBrien D., Bradley R.D., Ashton N. // Lancet. — 1963. — Vol. 1. — P. 697—699.
 16. Noto A.T., Mathiesen B.E, Amiral J., Vissac A.M., Hansen J.B. // Thrombosis and Haemostasis.— 2006. — Vol. 96, № 1. — P.53—59
 17. O'Brien J.R. // Ibid. — 1990. — Vol. 335.— P. 711—713.
 18. Sato M., Ohshima N. // Microvasc. Res. — 1986. — Vol. 35, № 1. — P. 66—76.
 19. Weksler B. B. // Curr. Opin. Neurol. — 1995. — Vol. 8, № 1. — P. 38—44.
 20. White J. G. // Eur. J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 25—29.

Поступила 15.03.07.