

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.831–005.4/.8:616.155.2

Оригинальная статья

## ХАРАКТЕРИСТИКА АГРЕГАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА ПРИ ВЫРАЖЕННОМ СТЕНОЗЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

**Ю. И. Степанова** — Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра клинической лабораторной диагностики, доцент, кандидат медицинских наук; **И. А. Гончар** — Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, неврологический отдел, ведущий научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **С. А. Лихачев** — Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии Министерства здравоохранения Республики Беларусь, неврологический отдел, заведующий неврологическим отделом, профессор, доктор медицинских наук.

## CHARACTERISTICS OF PLATELET AGGREGATIVE ABILITY AT PATIENTS WITH BRAIN INFARCTION AND MARKED STENOSIS OF CEREBRAL ARTERIES

**Yu. I. Stepanova** — Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Senior Lecturer, Candidate of Medical Science; **I. A. Gontchar** — Belarusian Republican Research-Clinical Center of Neurology and Neurosurgery of Health Care Ministry of Belarus Republic, Department of Neurology, Leading Researcher, Candidate of Medical Science; **S. A. Likchachev** — Belarusian Republican Research-Clinical Center of Neurology and Neurosurgery of Health Care Ministry of Belarus Republic, Department of Neurology, Head of Department of Neurology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 01.08.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

**Степанова Ю. И., Гончар И. А., Лихачев С. А.** Характеристика агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с инфарктом мозга при выраженном стенозе церебральных артерий // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 770–774.

Центральным звеном патогенеза инфаркта головного мозга (ИГМ) является гемостатическая активация крови. *Цель:* изучение агрегационной способности тромбоцитов в динамике острого периода ИГМ при выраженной степени атеросклеротического стенозирования церебральных артерий ( $\geq 50\%$ ). *Материал и методы.* В исследование включили 39 пациентов с ИГМ, средний возраст которых составил  $73,9 \pm 8,3$  года. Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев, средний возраст  $60,2 \pm 6,8$  года. Агрегатометрию тромбоцитов проводили с использованием оптического агрегометра «СОЛАР» (РБ) и индукторов агрегации: растворов аденозиндифосфата в концентрациях 0,5 и 2,0 мкмоль/л и коллагена в конечной концентрации 2,0 мг/мл. *Результаты.* Выявлена значительная гиперагрегационная реакция тромбоцитов в 1-е и 10-е сутки пребывания пациентов в стационаре при отсутствии позитивной динамики под влиянием проводимой антитромботической терапии. *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о необходимости мониторинга индивидуальной чувствительности пациентов к антитромботической терапии при проведении вторичной профилактики ишемических инсультов с помощью оптической агрегатометрии тромбоцитов с комплексом индукторов.

**Ключевые слова:** агрегация, гемостаз, тромбоциты, инфаркт мозга.

**Stepanova Yu. I., Gontchar I. A., Likchachev S. A.** Characteristics of platelet aggregative ability at patients with brain infarction and marked stenosis of cerebral arteries // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 770–774.

The central part of brain infarction (BI) pathogenesis is hemostatic blood activation. Aim: to study platelet aggregative ability in dynamics of acute BI at the marked stenosis of cerebral arteries ( $\geq 50\%$ ). Materials and methods. Investigation included 39 patients at acute BI with average age  $73,9 \pm 8,3$  years. Control group consisted of 18 healthy persons with average age  $60,2 \pm 6,8$  years. Evaluation of platelet aggregation was performed with application of light-transmission aggregometer «SOLAR» (RB) and aggregation inductors — solutions of adenosine diphosphate with concentration of 0,5 and 2,0  $\mu\text{mol/l}$  and collagen of 2,0 mg/ml concentration. Results. Significant hyperaggregation platelet reaction on the 1st and 10th days of hospitalization without positive changes under treatment has been revealed. Conclusion. Thus, obtained results prove the necessity of monitoring of individual patients sensitivity to antiplatelet therapy in secondary prevention of ischemic stroke with optical aggregometry and inductors complex.

**Key words:** aggregation, hemostasis, platelets, brain infarction.

**Введение.** Центральным звеном патофизиологического каскада развития инфаркта головного мозга (ИГМ), независимо от причин инсульта, признана гемостатическая активация с изменением гемореологии и гемостаза [1, 2]. Метод оптической агрегатометрии тромбоцитов в настоящее время является «золотым стандартом» исследования первичного гемостаза [3, 4]. Он позволяет выявлять большинство видов тромбоцитопатий, в том числе диагностировать болезнь Виллебрандта, тромбастиению Гланцмана, а также проводить контроль эффективности антитромботической терапии [5]. Вместе с тем ре-

зультаты ранее проведенных исследований состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при острым ишемическом инсульте достаточно противоречивы [3, 6, 7].

Различия в данных, полученных отдельными авторами, обусловлены обследованием пациентов в разные сроки развития ишемического инсульта, несоблюдением требуемых условий взятия крови, использованием различных параметров агрегации и вызывающих ее индукторов. В Республике Беларусь первый опыт исследования тромбоцитарного звена гемостаза с помощью оптической агрегатометрии кровяных пластинок при остром ИГМ получен авторами настоящей публикации [8, 9].

Целью работы явилось изучение агрегационной способности тромбоцитов в динамике острого пери-

**Ответственный автор** — Степанова Юлия Игоревна.  
Адрес: 223040, Минская обл., Минский р-н, пос. Лесной, 31.  
Тел.: +375 172954348, +375 291904395.  
E-mail: st.juli@tut.by

ода ИГМ с использованием отечественного оборудования для оптической агрегатометрии при выраженной степени атеросклеротического стенозирования церебральных артерий.

**Методы.** В исследование включили 39 пациентов с ИГМ, госпитализированных в 1-е неврологическое отделение Больницы скорой медицинской помощи г. Минска в 2011–2012 гг. Возраст пациентов был от 44 до 89 лет; средний возраст составил  $73,9 \pm 8,3$  года. Контрольную группу составили 18 здоровых добровольцев в возрасте от 45 до 72 лет; средний возраст  $60,2 \pm 6,8$  года.

У всех пациентов с ишемическим инсультом наблюдался стойкий неврологический дефицит. Признаки внутричерепного кровоизлияния по данным компьютерной томографии (КТ) и /или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга отсутствовали. В ходе исследования выясняли жалобы, анамнез, факторы риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Проводили физикальное обследование пациентов с ИГМ с оценкой неврологического статуса и степени функциональных нарушений по шкале инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), модифицированной шкале Рэнкина (МШР). Пациентам выполняли общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, 12-канальную ЭКГ, рентгенографию грудной клетки, осмотр офтальмолога, терапевта.

Степень атеротромботического поражения магистральных артерий мозга устанавливали с помощью дуплексного исследования на аппарате Acuision Cypres<sup>TM</sup>, производитель Siemens Medical Solutions, USA, линейный датчик 3–7 МГц. Для оценки мозговой гемодинамики использовали транскраниальный доплер INTRA-View<sup>TM</sup> фирмы Rimed Ltd, применяли датчики 2 МГц и 4 МГц. По данным дуплексно-

три брахиоцефальных артерий и транскраниальной доплерографии все пациенты имели выраженное атеросклеротическое стенозирование церебральных артерий, превышающее 50% просвета артерии по методике NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial).

Исследование агрегации тромбоцитов пациентов с ИГМ проводили в 1-е сутки стационарного лечения; интервал времени от развития инсульта до взятия венозной крови составил 3–48 ч (медиана 23 ч). Методика определения функциональной активности тромбоцитов на оптическом агрегометре AP 2110 производства «СОЛАР» (РБ) с использованием в качестве индукторов агрегации растворов аденозиндифосфата (АДФ) в концентрациях 0,5 и 2,0 мкмоль/л и коллагена в конечной концентрации 2,0 мг/мл описана ранее [9].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНПЦ неврологии и нейрохирургии. У всех пациентов или их представителей получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении статистической обработки данных сравнение частот проводили с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йетса. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение и сравнивали с помощью критерия Стьюдента. Если полученные показатели не подчинялись нормальному распределению, их выражали в виде медианы и квартилей и сравнивали с помощью критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Сопоставление данных повторных измерений проводили с использованием критерия Вилкоксона для повторных измерений.

**Результаты.** Клинические параметры обследованных пациентов с ИГМ представлены в табл. 1. Ан-

Таблица 1

Демографические данные, клинические и лабораторные параметры пациентов с ИГМ (n=39)

Характеристики	«Стеноз $\geq$ 50%»
Возраст, годы	$73,9 \pm 8,3$
Количество мужчин	18 (46,2%)
Артериальная гипертензия 3 ст.	9 (23,0%)
Постинфарктный кардиосклероз	8 (20,5%)
Стенокардия	10 (25,6%)
Фибрилляция предсердий	16 (41,0%)
Сердечная недостаточность $\geq$ H2a ст.	22 (56,4)
Патология периферических артерий	9 (23,1%)
Сахарный диабет	11 (28,2%)
Курение	1 (2,5%)
Злоупотребление алкоголем	1 (2,5%)
Инсульт или ТИА в анамнезе	22 (50,4%)
ИГМ в левом КБА	24 (61,7%)
ИГМ в правом КБА	13 (33,3%)
ИГМ в ВББ	1 (2,5%)
Мультифокальный ИГМ	1 (2,5%)
Прогрессирующий ИГМ	13 (33,3%)
Медиана оценки по шкале NIHSS при поступлении, баллы	8 {4;13}
Медиана оценки по шкале NIHSS при выписке, баллы	6 {3;12}

Характеристики	«Стеноз $\geq 50\%$ »
Медиана оценки по МШР при поступлении, баллы	4 {3;5}
Медиана оценки по МШР при выписке, баллы	4 {2;5}

Примечание: данные представлены в виде: n (%), среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение или медиана (нижний квартиль; верхний квартиль). ТИА — транзиторная ишемическая атака. КБА — каротидный бассейн артерий. ВББ — вертебробазилярный бассейн. NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здравоохранения. МШР — модифицированная шкала Рэнкина.

Таблица 2

## Показатели оптической агрегатометрии тромбоцитов у участников исследования

Показатели	«Стеноз $\geq 50\%$ » 1-е сутки (n=39)	«Стеноз $\geq 50\%$ » 10-е сутки (n=39)	Контроль (n=18)	p 2–4	p 2–3
Индуктор АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л					
Скорость агрегации, % в мин	37,8 $\pm$ 9,2	39,9 $\pm$ 12,9	27,7 $\pm$ 3,2	<0,0001	H3
Степень агрегации, %	68,5 $\pm$ 13,6	63,9 $\pm$ 17,3	51,1 $\pm$ 3,5	<0,0001	H3
Время агрегации, мин	5,33 $\pm$ 1,55	4,81 $\pm$ 2,15	4,0 $\pm$ 0,81	0,001	H3
Индуктор АДФ в концентрации 2,0 мкмоль/л					
Скорость агрегации, % в мин	39,9 $\pm$ 11,8	41,1 $\pm$ 14,3	31,2 $\pm$ 3,5	0,004	H3
Степень агрегации, %	72,3 $\pm$ 12,9	71,0 $\pm$ 14,7	58,2 $\pm$ 2,9	<0,0001	H3
Время агрегации, мин	6,45 $\pm$ 1,55	7,39 $\pm$ 1,67	4,03 $\pm$ 0,86	<0,0001	H3
Индуктор коллаген в конечной концентрации 2,0 мг/л					
Скорость агрегации, % в мин	37,5 $\pm$ 14,3	35,6 $\pm$ 12,1	36,3 $\pm$ 2,63	H3	H3
Степень агрегации, %	72,5 $\pm$ 14,3	76,1 $\pm$ 20,3	57,2 $\pm$ 3,3	<0,0001	H3
Время агрегации, мин	7,01 $\pm$ 1,91	7,32 $\pm$ 2,23	4,29 $\pm$ 0,56	<0,0001	H3

Примечание: данные представлены в виде: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Сравнение данных проведено с помощью t-теста Стьюдента для независимых групп. H3 — различия статистически незначимы.

тиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–125 мг в сутки проводили у 91,7% больных. Антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином получали 53,8% пациентов. Проведенный анализ показал, что у пациентов с выраженным стенозом церебральных артерий отмечается инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе, преобладает локализация очага острого ИГМ в левом каротидном бассейне артерий (КБА), также для них характерна тяжелая степень функциональных нарушений на момент выписки из стационара.

Показатели скорости, степени и времени агрегации тромбоцитов пациентов с ИГМ на 1-е и 10-е сутки лечения представлены в табл. 2.

При поступлении больных в стационар проведение АДФ-индуцированной агрегатометрии кровяных пластинок в двух разведениях (0,5 и 2,0 мкмоль/л) выявило достоверное повышение всех параметров агрегации по сравнению с контрольными данными ( $p < 0,05$ ). Так, степень агрегации тромбоцитов достигала 68,5 $\pm$ 13,6 и 72,3 $\pm$ 12,9% соответственно, что превышало нормальные значения в 1,3 и 1,2 раза ( $p < 0,0001$ ). Скорость агрегации тромбоцитов увеличилась на 36,0 и 28,0% соответственно по сравнению с нормальным уровнем ( $p < 0,001$ ). Данные изменения отражают выраженную тромбогенную реакцию, о чем убедительно свидетельствует регистрация у пациентов с ИГМ гиперагрегационных типов кривых агрега-

ции тромбоцитов на АДФ-индукцию низкой и средней концентрации, представленных на рис. 1 и 2.

Все параметры оптической агрегатометрии тромбоцитов на 10-е сутки лечения значимо не отличались от аналогичных показателей, измеренных в 1-е сутки госпитализации (табл. 2). После курса фармакотерапии наблюдалась незначительная тенденция к снижению степени агрегации по сравнению с начальными значениями при использовании АДФ в двух концентрациях, в то время как скорость агрегации имела тенденцию к повышению.

На агрегатограммах, полученных при использовании в качестве индуктора невысоких доз АДФ, волнообразная кривая отражает начальную агрегацию тромбоцитов, обусловленную введением извне стимулятора этого процесса (рис. 1). На поверхности тромбоцитов АДФ связывается с рецепторами, что приводит к изменению формы тромбоцитов, экспозиции на их мембране комплекса гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa для фибриногена и первичной  $Ca^{2+}$ -зависимой агрегации. Использование в качестве индуктора оптической агрегатометрии раствора АДФ низкой концентрации (0,5 мкмоль/л) позволило обнаружить выраженную активацию первой фазы тромбоцитарного гемостаза (обратимая агрегация под влиянием введенного в плазму извне индуктора) (рис. 1). Вторичная агрегация тромбоцитов опосредована внутриклеточной передачей сигнала через G-белки с повышением внутриклеточной концентра-

ции  $Ca^{2+}$  под влиянием АДФ средней концентрации. Происходит активация простагландин-тромбоксановой системы, развивается секреция из  $\alpha$ -гранул  $\beta$ -тромбоглобулина, тромбоспондина, фибронектина и других активных компонентов. Применение раствора АДФ средней концентрации (2,0 мкмоль/л) позволило выявить нарушения второй фазы агрегации тромбоцитов (фазы необратимой агрегации и полной дегрануляции), когда отмечается патологический монофазный тип кривой — слияние двух фаз агрегации, что указывает на ускорение реакции высвобождения.

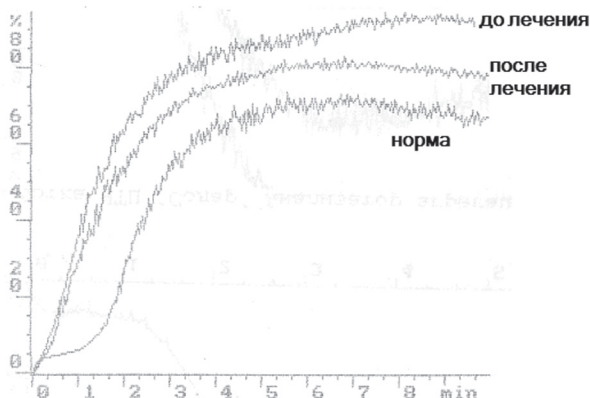


Рис. 1. Нормальная агрегатограмма и агрегатограмма пациента с ИГМ до лечения. Индуктор АДФ 0,5 мкмоль/л

После проведенного лечения агрегатограмма сохранила гиперагрегационный характер в виде монофазной кривой (рис. 2), что свидетельствует об отсутствии влияния курса лечения на степень индуцированной агрегации тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем. Это свидетельствует о необходимости проведения мониторинга индивидуальной чувствительности пациентов к антитромботической терапии. Данные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований для повышения эффективности диагностики и лечения нарушений состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных в остром периоде инфаркта мозга.

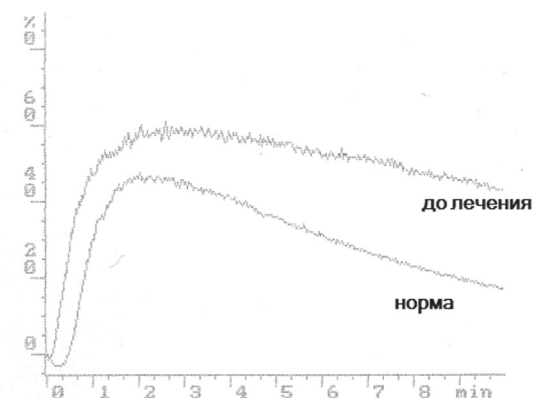


Рис. 2. Агрегатограммы пациента с ИГМ до и после лечения в сравнении с нормой. Индуктор АДФ 2,0 мкмоль/л

Применение в качестве индуктора агрегации коллагена ведет к выбросу из тромбоцитов адениновых нуклеотидов, что использовано в нашем исследова-

нии для оценки секреторной функции тромбоцитов. Результаты, представленные в табл. 2, характеризуют усиление реакции высвобождения кровяных пластинок в первые 48 ч острого инфаркта мозга, о чем свидетельствует увеличение по сравнению с контролем степени и времени коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов ( $p < 0,0001$ ).

**Обсуждение.** Известно, что в основе острого ишемического повреждения нервной ткани при церебральном инфаркте находится сложный каскад взаимодействия различных факторов, в том числе нейронов, эндотелия сосудистой стенки, гемостатических агентов и форменных элементов крови, прежде всего тромбоцитов. В исследовании Е.Г. Смертиной (2009), посвященном изучению состояния вторичного гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта, установлено, что индуцирование агрегации тромбоцитов раствором АДФ высокой концентрации ( $\geq 5,0$  мкмоль/л) не позволяет диагностировать нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена свертывания крови в остром периоде ИГМ, так как степень агрегации в группе пациентов с ИГМ либо соответствует уровню показателей группы контроля, либо даже ниже такового [6]. Данный факт можно объяснить тем, что у больных ишемическим инсультом тромбоциты обладают низкой чувствительностью к высоким дозам индуктора АДФ вследствие истощения запасов энергетических субстратов [10].

В опубликованных работах рассматриваются патогенетические механизмы гемостатической активации при основных подтипах ИГМ [1, 6]. В единичных исследованиях определено состояние АДФ- и адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в первые 7 суток инсульта при стенозах низких (до 50% просвета брахиоцефальной артерии) и высоких (более 50%) градаций [2]. Наше исследование, выполненное на достаточном количестве пациентов со 100%-ным охватом современными методами нейровизуализации (КТ или МРТ, ультразвуковое исследование артерий), демонстрирует значительные изменения параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в остром периоде ИГМ у пациентов с выраженным стенозом брахиоцефальных артерий при отсутствии позитивной динамики под влиянием проводимой терапии, что может быть следствием глубоких нарушений гемореологического профиля крови у таких пациентов и нарушения компенсаторных реакций их организма.

**Заключение.** Таким образом, в остром периоде ИГМ при выраженном стенозе церебральных артерий в 1-е и 10-е сутки пребывания пациентов в стационаре выявлены значительные нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза на уровне первой и второй фаз агрегации, а также реакции высвобождения тромбоцитов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости мониторинга индивидуальной чувствительности пациентов к антитромботической терапии при проведении вторичной профилактики ишемических инсультов с помощью оптической агрегатометрии тромбоцитов с комплексом индукторов.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках НИР кафедры клинической лабораторной диагностики Белорусской медицинской академии последипломного образования.

#### Библиографический список

1. Очерки ангионеврологии / под ред. З. А. Суслиной. М.: Атмосфера, 2005. 368 с.
2. Гемореология и гемостаз у больных с ишемическим инсультом при различной степени поражения магистральных артерий головы / М. М. Танащян, З. А. Суслина, В. Г. Ионова [и др.] // Неврологический журнал. 2001. № 6. С. 17–21.

3. Антитромботическая терапия во вторичной профилактике ишемического инсульта / Е. В. Мельникова, М. И. Кадинская, Д. В. Герасименко, А. А. Шмонин // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. № 12, вып. 2. С. 23–27.
4. Cattaneo M. Resistance to anti-platelet agents // *Thromb. Res.* 2011. Vol. 127. Suppl. 3. P. 61–63.
5. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике: учеб. пособие / В. С. Камышников, Т. И. Козарезова, Н. Н. Климович [и др.]. Минск: Адукацыя і выхаванне, 2011. 320 с.
6. Смертина Е. Г. Система гемостаза в остром и восстановительном периодах ишемических инсультов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 29 с.
7. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study / P. A. Gurbel, K. P. Bliden, J. Di Chiara [et al.] // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 3156–3164.
8. Показатели оптической агрегатометрии тромбоцитов в остром периоде инфаркта мозга / И. А. Гончар, Ю. И. Степанова, С. А. Лихачев [и др.] // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси.* 2011. № 3 (11). С. 76–85.
9. Динамика показателей оптической агрегатометрии тромбоцитов при инфаркте мозга / Ю. И. Степанова, И. А. Гончар, С. А. Лихачев, В. В. Камышников // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі.* 2012. № 1. С. 67–71.
10. Platelet tests in the prediction of myocardial infarction and ischaemic stroke: evidence from the Caerphilly prospective study / P. C. Elwood, A. Beswick, J. Pickering [et al.] // *British Journal of Haematology.* 2001. Vol. 113. P. 514–520.
2. Gemoreologija i gemostaz u bol'nyh s ishemiceskim insul'tom pri razlichnoj stepeni porazhenija magistral'nyh arterij golovy / M. M. Tanashjan, Z. A. Suslina, V. G. Ionova [i dr.] // *Nevrologicheskij zhurnal.* 2001. № 6. S. 17–21.
3. Antitrombotičeskaja terapija vo vtorichnoj profilaktike ishemiceskogo in-sul'ta / E. V. Mel'nikova, M. I. Kadinskaja, D. V. Gerasimenko, A. A. Shmonin // *Zhurnal nevrologii i psihiatrii.* 2010. № 12, vyp. 2. S. 23–27.
4. Cattaneo M. Resistance to anti-platelet agents // *Thromb. Res.* 2011. Vol. 127. Suppl. 3. P. 61–63.
5. Gemostaziologija v kliničeskoj laboratornoj praktike: ucheb. posobie / V. S. Kamyšnikov, T. I. Kozarezova, N. N. Klimkovič [i dr.]. Minsk: Adukacyja i vyha-vanne, 2011. 320 s.
6. Smertina E. G. Sistema gemostaza v ostrom i vosstanovitel'nom periodah ishemiceskikh insul'tov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. 29 s.
7. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study / P. A. Gurbel, K. P. Bliden, J. Di Chiara [et al.] // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 3156–3164.
8. Pokazateli optičeskoj agregatometrii trombocitov v ostrom periode in-farkta mozga / I. A. Gonchar, Ju. I. Stepanova, S. A. Lihachev [i dr.] // *Nevrologija i nej-rohirurgija v Belarusi.* 2011. № 3 (11). S. 76–85.
9. Dinamika pokazatelej optičeskoj agregatometrii trombocitov pri infarkte mozga / Ju. I. Stepanova, I. A. Gonchar, S. A. Lihachev, V. V. Kamyšnikov // *Vesci Nacyja-nal'naj akadzemii navuk Belarusi.* 2012. № 1. S. 67–71.
10. Platelet tests in the prediction of myocardial infarction and ischaemic stroke: evi-dence from the Caerphilly prospective study / P. C. Elwood, A. Beswick, J. Pickering [et al.] // *British Journal of Haematology.* 2001. Vol. 113. P. 514–520.

### Translit

1. Oчерки ангионеврологии / под ред. Z. A. Suslinoj. M.: Atmosfera, 2005. 368 s.