

УДК: 576.524 : 575.174.015.03 : 616.831 – 005.1

Страмбовская Н.Н.¹, Мартынов М.Ю.², Говорин А.В.¹

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ФЕНОМЕНА ЭНДОГЕННОЙ КЛАСТЕРИЗАЦИИ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹ФГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

²ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Резюме. Обследовано 330 пациентов с ишемическим инсультом, у которых в острейший период и на 14-18 сутки болезни оценивали выраженность феномена эндогенной кластеризации форменных элементов крови, в том числе и с точки зрения носительства генетического полиморфизма генов адгезинов. Установлено, у больных инсультом в периферической крови резко увеличено абсолютное содержание ЛЭА, ЭТА, ЛейТА, ЛТА, что усугубляет нарушения микроциркуляции и значительно ухудшает прогноз заболевания. Степень межклеточной адгезии зависит от носительства в геноме аллельных вариантов молекул контакта. Кроме этого, носительство большого числа минорных аллелей генов адгезинов вызывает устойчивый и активный процесс эндогенной кластеризации в динамике инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, межклеточная адгезия, генетический полиморфизм.

Stambovskaya N.N.¹, Martynov M. Y.², Govorin A. V.¹

GENETIC MODIFICATION OF THE ENDOGENOUS PHENOMENON BLOOD CELLS AGGRIGATION IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS¹

Summary. 330 patients with ischemic stroke were examined in whose in the acute phase and to 14-18 days of the disease the intensity of the phenomenon of blood cells endogenous clustering including in terms of the carriage of the genetic polymorphism of adhesins was assessed. It was found the absolute content of LEA, ETA, LeuTA, and LTA in the peripheral blood of patients with stroke increased cardinally. It's exacerbates disturbance of microcirculation and worsens significantly the prognosis of the disease. The degree of cell-cell adhesion depends on the carriage in the genome of the allelic variants of contact molecules. In addition, the carriage of a large number of minor alleles of the adhesions genes inducts stable and active process of endogenous clustering in the course of stroke.

Key words: ischemic stroke, blood cells adhesion, genetic polymorphism.

Введение. Сосудистые заболевания головного мозга являются ведущей причиной инвалидизации взрослого населения в мире [1, 3]. Одна из форм патологии – инсульт для США является третьей по частоте причиной смерти, для стран Европы – второй, для мегаполисов России – первой [3]. Традиционные факторы объясняют лишь малую долю риска сосудистых заболеваний мозга. Данные, полученные при исследовании близнецов и семейных случаев показывают, что генетическая предрасположенность к цереброваскулярной патологии имеет не менее важное значение [9, 14]. Сегодня выделяет более 2300 генетических полиморфных кандидатов так или иначе ассоциированных с инсультом [6]. Однако на современном этапе немного работ посвящено генетически детерминированному обоснованию патофизиологических реакций цереброваскулярной патологии, хотя эти знания могут изменить сущность патофизиологического понимания проблемы, а в дальнейшем, возможно, привлекут качественно другие терапевтические и профилактические мероприятия.

Цель исследования. Изучить феномен эндогенной кластеризации форменных элементов крови с точки зрения носительства аллельного полиморфизма генов молекул адгезии у больных ишемическим инсультом.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки в период с 2009 по 2013 год в исследование были включены 330 больных ишемическим инсультом (КИ) (162 мужчин (49,1%) и 168 женщин (50,9%)) в возрасте 62,0±9,54 лет. Все наблюдаемые находились на стационарном лечении в отделении неврологии, а позднее, с 2013 года, в региональном (ГУЗ

ККБ) и первичном (ГУЗ ГКБ №1) сосудистых центрах г. Чита. Критерии включения в клиническую группу: атеротромботический ишемический инсульт (КГБ); лакунарный ишемический инсульт (КГМ); обращение за медицинской помощью в стационар в первые сутки от начала заболевания.

Контрольную группу (КонГ) составили 200 практически здоровых резидентов Забайкальского края (72 мужчин (36%) и 128 женщин (64%)) соответствующего возраста ($51,2 \pm 11,4$ года, $p > 0,05$). Критерии включения в контрольную группу: отсутствие объективных признаков цереброваскулярной патологии, артериальной гипертензии, дислипидемии, гипергликемии; считающие себя относительно здоровыми.

Определение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) проводили по методу Ю.А. Витковского с соавт. (1999) в крови [15], стабилизированной цитратом натрия. Определение и подсчет лейкоцитарно-эритроцитарных (ЛЭА), лейкоцитарно-тромбоцитарных (ЛейТА), эритроцитарно-тромбоцитарных (ЭТА) агрегатов проводили в мазке крови, окрашенному гематоксилин-эозином по методу, разработанному Д.И. Бельченко (1990 г). Подсчитывали абсолютное и относительное содержание всех видов кластеров, с оценкой клеточного индекса. Оценка адгезии проводилась в клинической группе дважды: в 1-3 сут. и 14-18 сут. от начала заболевания, а у резидентов контрольной группы – однократно.

Типирование аллельных вариантов генов проводилось методом ПЦР с детекцией продукта амплификации в окрашенном 1% раствором бромистого этидия 2% агарозном геле в проходящем ультрафиолетовом свете (PCR-Ehf) либо в режиме реального времени по кривым плавления (PCR-Rt) (амплификаторы «MAXYGENE», Германия; «ДТ-96», Россия) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови. Полученные результаты трактовали согласно инструкции производителя. Нами были выбраны 8 полиморфных маркеров (7 SNP, 1 вариант сцепленного гаплотипа) в 7 генах (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика изучаемого генетического полиморфизма

№	Ген	Локализация	SNPID	замена
I генетический полиморфизм ассоциированной с процессами межклеточной адгезии (КА)				
1	<i>GpIa (ITGA2)</i>	5q23-31	rs1126643	807C>T (Phe224Phe)
2	<i>GpIIIa (ITGB3)</i>	17q21.32	rs5918	1565T>C (Leu33Pro)
3	<i>GpIbα (GpIb-IX-V)</i>	17p13	rs2243093	434C>T (Trp145Met)
4	<i>SELP</i>	1q24-q25	rs6131	1087G>A (Thr715Pro)
5	<i>SELE</i>	1q24-q25	rs 5361	128Ser>Pro
			rs5355	554Leu>Phe
6	<i>P2RY12</i>	3q24-q25	rs10935838, rs2046934, rs5853517, rs6809699	H1/H2 (C139T, T74C, G52T, ins801)
7	<i>FGβ*</i>	4q28	rs1800790	455G>A

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA). Для представления количественных величин вычисляли медиану, 1 и 3 квартили (Me [Q:1; Q:3]), для их сравнения применялся критерий Манна-Уитни (U-тест). Для представления качественных показателей использовались частоты (%), доли (P). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовался критерий χ^2 (Пирсона). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки статистической связи между группами признаков использовался непараметрический корреляционный анализ Спирмена, значимым признавался результат $r_s > 0,3$ при $p < 0,05$. Также вычисляли индивидуальный генетический индекс (ICI), являющийся ранжированной величиной, характеризующей совокупный эффект носительства изучаемого генетического полиморфизма у отдельного индивида с учетом, что нормальная гомозигота это «1», гетерозигота – «2», гомозигота по минорному аллелю - «3». После унификации и суммации баллов находили среднее значение (M).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования в крови наблюдаемых как контрольной, так и клинической группы выявлены все виды агрегатов форменных элементов крови. У

пациентов в 1-3 сутки от начала заболевания в периферической крови количество ЛЭА было больше (в среднем в 3 раза) по сравнению с контрольными значениями и уменьшалось к концу второй недели, не достигая нормальных значений (табл. 2). При этом ЛЭИ был также больше, чем у здоровых испытуемых и сохранял эти значения при повторном исследовании на 14-18 сутки заболевания ($u, p > 0,05$). Содержание ЛейТА увеличивалось относительно контрольных значений в первые сутки от начала инсульта в 5 раз ($u, p < 0,001$), к концу второй недели содержание этих агрегатов незначительно снижалось, но все же было больше, чем у здоровых ($u, p < 0,01$).

Таблица 2

**Показатели кластеризации ФЭК у больных ишемическим инсультом
в динамике [Ме; Q₁; Q₃]**

Показатели межклеточной адгезии	Конг, n=108	КГ, n=171	
		1-3 сутки	14-18 сутки
ЛЭА, (%)	4,0 [2,75; 5,0]	8,0 [5,0; 13,0] *	7,0 [5,0; 12,0]*
ЛЭА (абс)×10 ⁹ /л	0,19 [0,14; 0,26]	0,67 [0,37; 1,2] *	0,45 [0,35; 0,83]
Индекс ЛЭА	3,0 [2,5; 3,43]	3,6 [3,3; 3,9] *	3,65 [3,4; 3,8]*
ЛейТА, (%)	5,0 [2,0; 7,0]	19,0 [15,0; 25,0] *	16,25 [16,0; 23,0]*
ЛейТА(абс)×10 ⁹ /л	0,28 [0,13; 0,4]	1,52 [1,09; 2,2] *	1,29 [1,1; 1,76]* [†]
Индекс ЛейТА	4,0 [3,0; 4,95]	5,15 [3,9; 6,5] *	4,10 [3,08; 5,6] [†]
ЛТА, (%) ^{&}	12 [9; 16]	20 [15; 26] *	17 [13,75; 23] [†]
ЛТА(абс)×10 ⁹ /л ^{&}	0,23[0,15;0,32]	0,32 [0,2; 0,52] *	0,38 [0,23;0,44]*
Индекс ЛТА ^{&}	3,8 [3,1; 4,8]	4,9 [3,8; 6,03] *	3,9 [2,98;5,15] [†]
ЭТА, (%)	0,05 [0,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,5] *	1,0 [0,0; 2,0] [†]
ЭТА (абс)×10 ¹² /л	0,04 [0,0; 0,06]	0,09 [0,047; 0,12] *	0,05 [0,04; 0,09] [†]

Примечание: (U-тест) статистическая значимость различий: * - $p < 0,05$ между группой контроля и ишемическим инсультом в острейший период; [†] - $p < 0,05$ – между показателями в динамике инсульта. [&] - показатели определялись методом Ю.А. Витковского (1999).

ЛейТИ в острейший период был выше, чем в контрольной группе ($u, p < 0,001$), но снижался к 14-18 суткам от момента возникновения инсульта. Необходимо отметить, что содержание ЛТА при развитии инфаркта мозга было больше, чем у наблюдаемых в КонГ в 1,4 раза ($u, p > 0,05$), причем, с увеличением абсолютного количества этих агрегатов ($u, p < 0,001$), несмотря на их процентное уменьшение к 18 суткам болезни. Содержание ЭТА, увеличивалось незначительно ($u, p < 0,01$) в первые сутки и снижалось до нормы при повторном исследовании через 2 недели. В острейший период заболевания у больных атеротромботическим ишемическим инсультом отмечается значительное, по сравнению с показателями у пациентов лакунарным инфарктом мозга, формирование всех видов кластеров, в большей мере ЛейТА – $1,96 \times 10^9$ /л и $1,54 \times 10^9$ /л соответственно ($u, p < 0,05$). Уменьшение количества всех агрегатов у больных КГБ группы в динамике инсульта идет медленнее, чем у представителей КГМ с сохранением сравнительно высоких значений к 14-18 дню заболевания ($u, p < 0,05$). У больных лакунарным ишемическим инсультом в динамике отмечается увеличение количества ЛТА с $0,28 \times 10^9$ /л при поступлении до $0,4 \times 10^9$ /л ко второй неделе заболевания ($u, p > 0,05$).

Кроме того, оказалось, что у пациентов, в крови которых в первые сутки инсульта регистрировалось $\geq 1,0 \times 10^9$ /л ЛЭА и $\geq 1,0 \times 10^9$ /л ЛейТА инсульт протекал тяжелее, чем у тех больных количество агрегатов у которых в кровотоке было меньше ($u, p < 0,05$), характер инсульта и факторы риска были более характерны для атеротромботического инфаркта мозга, а летальность в группе с высоким содержанием кластеров составила 14,9%, тогда как среди пациентов с меньшим содержанием агрегатов умерших не зарегистрировано вовсе.

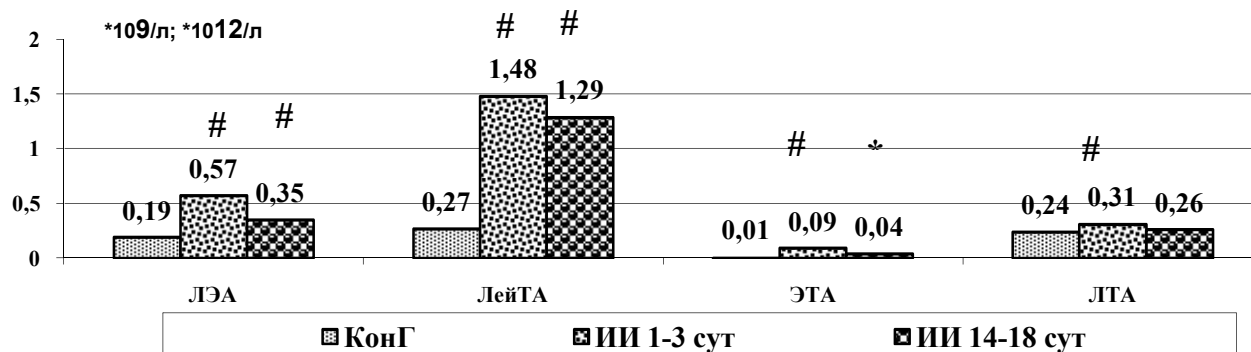
Изучая генетический полиморфизм и его влияние на развитие и течение цереброваскулярной патологии, нами было отмечено, что ассоциацию с заболеванием и (или) его характеристиками прежде всего проявляли полиморфные маркеры, ответственные за модуляцию адгезивных свойств клеток, в частности эндотелия и форменных элементов крови [7,8]. Поэтому мы решили оценить феномен агрегационной активности форменных элементов крови у больных ишемическим инсультом, с учётом носительства генетического полиморфизма. Применяв непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена мы попытались изучить связь между количеством кластеров и носительством минорных аллелей отдельного генетического полиморфизма адгезивных молекул, а также IGI, предполагая, что чем большее количество рискованных аллелей содержится в генотипе, тем выраженнее активирующий кластеризацию эффект (табл.3).

Таблица 3

Корреляция Спирмена между количеством коагратов и носительством генетического полиморфизма, ассоциированного с межклеточной адгезией у больных ишемическим инсультом

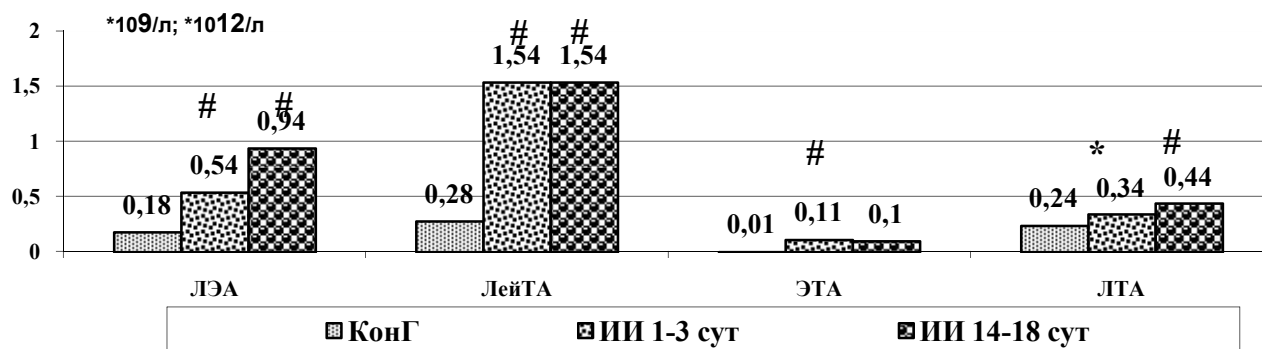
аллель	ЛЭА, абс.	ЛейТА, абс.	ЛТА, абс.	ЭТА, абс.
<i>Gpla</i> 807*Г	+0,68; p=0,022	+0,31; p=0,046	+0,37; p=0,024	-
<i>GpIIIa</i> 1565*С	+0,59; p=0,048	+0,29; p=0,037	-	-
<i>GpIβa</i> 434*Г	+0,46; p=0,048	+0,38; p=0,05	+0,26; p=0,041	+0,41; p=0,48
<i>SELP1</i> 087*А	-	-	-	+0,26; p=0,052
<i>SELE1</i> 28*Pro	-	+0,44; p=0,032	-	+0,3; p=0,067
<i>SELE5</i> 54*Phe	+0,46; p=0,02	+0,42; p=0,043	+0,31; p=0,032	-
<i>P2RY1</i> 2*H2	+0,68; p=0,023	+0,39; p=0,04	+0,32; p=0,023	-
<i>FGβ4</i> 55*А	+0,38; p=0,025	-	-	+0,33; p=0,012
IGI, М	+0,59; p=0,046	+0,48; p=0,029	+0,4; p=0,033	+0,54; p=0,023

Выявленная связь в большинстве своем была слабой или средней силы с положительной направленностью. Со всеми видами кластеров положительную связь средней силы показал индивидуальный генетический индекс (чем больше рискованных аллелей у пациента в геноме, тем большее количество агрегатов образуется). Примечательно, что индексы кластеризации (ЭТИ, ЛТИ, ЛейТИ) не проявили никакой связи с носительством генетического полиморфизма, ассоциированного с адгезивными свойствами клеток.



ц, достоверность различий между группой контроля и больными: * - p<0,01, # - p<0,001

Рисунок 1. Содержание ЛЭА, ЛейТА, ЛТА, ЭТА (абс.) в крови больных ишемическим инсультом с IGI IKA<1,49 в динамике, Ме [Q:1;Q:3].



ц, достоверность различий между группой контроля и больными: * - $p < 0,01$, # - $p < 0,001$

Рисунок 2. Содержание ЛЭА, ЛейТА, ЛТА, ЭТА (абс.) в крови больных ишемическим инсультом с IGI ICA > 1,5 в динамике, Me [Q:1; Q:3].

Учитывая выявленные выше связи кластеризации форменных элементов крови с носительством генетического полиморфизма адгезинов, мы использовали ранее представленный метод расчета генетического индекса для оценки агрегационной активности в динамике ишемического инсульта.

Оказалось, что среди больных ишемическим инсультом в острейшем периоде количество ЛейТА, в том числе и ЛТА, а также и их индексы возрастали более значительно у пациентов с генетическим индексом более 1,5 (и, $p > 0,05$) (рис.1, рис.2).

У пациентов с IGI $\geq 1,5$ на 14-18 сутки от момента развития инсульта количество кластеров (как относительное, так и абсолютное), особенно ЛейТА и ЛЭА не только не уменьшалось, но и увеличивалось ЛЭА, ЛТА; и, $p < 0,05$). Сохранялись к 14-18 сут. стабильно повышенными и все индексы (ЛЭИ, ЛейТИ, ЛТИ) (и, $p > 0,05$).

Наиболее важным для клеточных взаимодействий, как между форменными элементами крови, так и последних с эндотелием кроме концентрации цитокинов, биологически активных веществ является состояние адгезивных молекул на поверхности клеток, их количество и экспрессия, а экспрессия, как известно, зависит от многих факторов, в том числе и от состояния генома. Наши результаты показали положительную связь между формированием агрегатов и носительством определенных аллелей генов адгезинов. Так, приверженность к формированию всех видов розеток проявил *Gp1βa* 434T-аллель. По данным литературы комплекс GPIb/IX/V, в который входит GPIba является основным тромбоцитарным рецептором для WF и обеспечивает прикрепление тромбоцитов к субэндотелию за счет взаимодействия WF с N-концевым доменом (1-282) GPIba [2,5]. Замена Thr145Met приводит к конформационным изменениям в области, примыкающей к месту связывания фактора фон Виллебранда с GPIba и более высокоактивное состояние рецепторного белка, хотя *in vitro* до настоящего времени каких-либо изменений в связывании лиганда с рецептором не было обнаружено [5].

Вероятно, косвенное действие на межклеточные взаимодействия (ЛЭА, ЛейТА, ЛТА) оказывает носительство проявивших ассоциацию *P2RY12H2, SELE128Pro, SELE554Phe*. P2Y-рецепторы, относятся к группе G-протеин-опосредованных рецепторов тромбоцитов. Активация P2Y12-R ведет к усилению агрегации кровяных пластинок как самим АДФ, так и другими агонистами: коллагеном, тромбином, TxA2, серотонином и эпинефрином [4]. Гаплотип H2 ассоциируется с гиперреактивностью тромбоцитов и снижением внутриклеточной концентрацией цАМФ и, соответственно, большей АДФ индуцированной агрегацией тромбоцитов [10]. E-селектин (ELAM-1) – гликопротеид, появляющийся на эндотелии в составе гликокалекса лишь через несколько часов после того, как на него действуют липополисахарид, интерлейкин-1, или фактор некроза опухоли-α. Это делает его маркером "активированного" эндотелия. E-селектин способен вступать во взаимодействие с различными лейкоцитами, обеспечивая их доставку [4]. Исследования в Германии также показали возможные ассоциации между S128R и L554F вариантами гена E-селектина и тяжелыми формами атероскле-

роза, гипертонической болезни у страдающих избыточной массой тела и цереброваскулярных заболеваний [11,12].

Примечательно, что индексы межклеточной адгезии не проявили никакой связи с носительством генетического полиморфизма, ассоциированного с адгезивными свойствами клеток. Вероятно, «активированный эндотелий» и «активированные» форменные элементы крови в результате носительства рискованных аллелей создают предпосылки для активного и устойчивого между собой взаимодействия, а не для присоединения большого количества клеток крови. Носительство большого числа рискованных аллелей генов (так называемый аддитивный эффект специфической комбинации аллелей нескольких генов, без эффекта главного гена), модулирующих процесс адгезии изначально и в процессе развития инсульта влияет на формирование межклеточных кластеров и вызывает более выраженные микроциркуляторные нарушения с инициацией более выраженных и длительных воспалительных реакций. Таким образом, носительство полиморфизма генов адгезивных молекул не только формирует высокий риск развития ишемического инсульта, но и с учетом стойкого сохранения количества кластеров в динамике инсульта, вероятно, влияет и на его течение и прогноз.

Выводы:

1. У пациентов с ишемическим инсультом в первые сутки от начала заболевания в крови многократно увеличивается количество лейкоцитарно-эритроцитарных, лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов. К 14-18 суткам от начала инсульта у всех пациентов снижается содержание ЭТА, ЛейТА, ЛЭА, увеличивается лишь содержание лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров. Количество ЛЭА и ЛейТА в крови $\geq 1,0 \times 10^9$ /л ассоциируется с высокой летальностью.
2. Степень межклеточной эндогенной кластеризации форменных элементов крови у больных ишемическим инсультом зависит от носительства генетического полиморфизма генов адгезивных молекул: количество ЛЭА и ЛейТА имеет связь с носительством *Gpla-807*Т*, *GpIIIa-1565*С*, *SELE-554*PheI* *P2RY12*H2* аллелей, а формирование ЭТА ассоциируется с носительством *GpIb α -434*Т* и *FGb-455*А* аллелей. Чем больше рискованных аллелей, влияющих на адгезивные свойства клеток, тем устойчивее и активнее процесс эндогенной кластеризации в динамике инсульта.

Литература:

1. Бегидова Н.М. Эпидемиологические особенности инсульта в молодом возрасте // Н.М. Бегидова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова: материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – Казань, 2014. – С.- 364-365.
2. Габбасов З.А. Роль фенотипа тромбоцитов в патогенезе инфаркта миокарда / З.А. Габбасов // Клиническая геронтология. – 2014. – Т.20, - №9-10. – С.3-11.
3. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - М. : МЕДпресс-информ, 2008. - 288 с.
4. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии // Б.И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
5. Мембранные рецепторы: функции и полиморфизм / Е.Н. Воронина [и др.] // Вестник ВОГиС. - 2006. - Т.10, № 3. – С.553-564.
6. Мешиа Дж.Ф. Достижения в области генетики в 2012 году / Дж.Ф. Мешиа, Е. Турнир-Лазервэ // Stroke (российское издание). – 2013. - №1(29). – С.10-12.
7. Страмбовская Н.Н. Ассоциация полиморфных генетических маркеров с различными вариантами ишемического инсульта [Электронный ресурс] / Н.Н. Страмбовская // Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание. – 2015. – № 1. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1635. – (Дата обращения: 02.03.2015).
8. Страмбовская Н.Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье / Н.Н. Страмбовская // Фундаментальные исследования. - 2015. - № 1, Ч.1. – С. 140-144.

9. Трошин И.Ю. Гены и цереброваскулярная патология (гены и нуклеотидные полиморфизмы при отдельных видах физиологических сдвигов и патологических процессов) / И.Ю. Трошин, О.А. Громова, А.А. Никонов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. - №5. – С.77-85.
10. Fontana P. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation is associated with P2Y12 gene sequence variations in healthy subjects / P.Fontana [et al.] // *Circulation*. - 2003. – Vol.108. – P.989–995.
11. Haidari M. E-selectin genetic variation as a susceptibility factor for ischemic stroke / M. Haidari [et.al.] // *Cerebrovasc. Dis.* - 2009. – Vol.28. P.26-32.
12. Marteau J.B. The Leu554Phe polymorphism in the E-selectin gene is associated with blood pressure in overweight people / J.B. Marteau [et.al.] // *J. Hypertens.* - 2004. – Vol.22. – P.305-311.
13. Nadifi S. Stroke, Epidemiological and Genetical Approach / S.Nadifi, Kh. Hamzi // *Neurodegeneration*, Edited by Dr. L. Miguel Martins. – 2012. – Vol.12. – P.279-302.
14. Traylor M. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies / M. Traylor [et.al.] // *The Lancet Neurology*. – 2012. - Vol.11. – №11. – P.951-962.
15. Vitcovsky Yu.A. Phenomenon of lymphocyte-thrombocyte rosette formation / Yu.A. Vitcovsky, B.I. Kusnik, A.V. Solpov // *Иммунология*. – 1999. – Т.20, №4. – С.35-37.