

РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТРОМБОЗА ВЕН СЕТЧАТКИ

ТУЛЬЦЕВА С. Н.

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова»,

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии
и трансфузиологии» Росмедтехнологии,
Лаборатория биохимии и свертывания крови,
Санкт-Петербург

Тульцева С. Н. Роль тромбоцитов в патогенезе тромбоза вен сетчатки // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 85–91. ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, д.6/8; ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Росмедтехнологии, Лаборатория биохимии и свертывания крови, Санкт-Петербург, 191024, ул. 2-ая Советская, 16.

Изучали взаимосвязи между полиморфизмами генов гликопротеиновых рецепторов GpIIa, GpIb и GpIa и внутри-сосудистой активацией тромбоцитов у 182 больных с тромбозом вен сетчатки. Установили, что генотип 434(C/T) GpIb и генотип 1565(T/C) GpIIa характерны именно для ишемического тромбоза вен сетчатки.

Ключевые слова: тромбоз ретинальных вен, тромбофилия, полиморфизм генов гликопротеиновых рецепторов.

Tultseva S. N. The role of platelet activation in the pathogenesis of retinal venous thrombosis // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 85–91. P. Pavlov State Medical University, 197022, St. Petersburg; Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology. St. Petersburg.

In the present study, the role of different platelet glycoprotein receptors GpIa, GpIb and GpIIa gene polymorphisms in the intravascular activation of platelets was studied in 182 patients with retinal venous occlusion. It was concluded that the 434(C/T) GpIb and 1565(T/C) GpIIa polymorphisms were associated with the increased platelet aggregation and represent the risk factors of the ischemic form of retinal venous thrombosis.

Key words: retinal venous thrombosis, thrombophilia, polymorphisms of the platelet glycoprotein receptor genes.

Тромбоз вен сетчатки, как изолированный патологический процесс, встречается сравнительно редко и, как правило, развивается на фоне других заболеваний.

В последние годы получила признание концепция мультифакторного генеза тромбоза ретинальных вен, предполагающая, что данное заболевание развивается при сочетании генетических и приобретенных факторов риска, провоцирующих развитие тромбофилии. Установлена четкая связь между развитием тромбоза ретинальных вен у пациентов молодого возраста и наличием мутации G1691A в гене фактора V (FV Leiden), G20210A в гене протромбина и C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР) [13, 20, 30]. Полиморфизм генов фактора I (-455 G/A) и ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-I, -675 4G/5G), а также полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов (Ia, Ib, IIIa) также играют значимую роль в патогенезе сосудистых заболеваний глаза [14, 34].

Нарушение кровообращения в венах сетчатки сопровождается, как правило, функциональными

расстройствами тромбоцитарного звена гемостаза. Особенно часто изменения внутрисосудистой агрегации и активности тромбоцитов наблюдаются при ишемическом типе окклюзии, когда происходит закупорка «обменных сосудов» – капилляров и посткапиллярных венул [5]. Доказано патогенетическое значение повышенной коагуляционной активности тромбоцитов в развитии полного тромбоза вен сетчатки, сопровождающегося быстрым внезапным снижением зрительных функций [35, 28]. Активация тромбоцитов проявляется повышенной способностью к адгезии и агрегации, а также выделением в кровь биологически активных веществ, в том числе вазоактивных, прокоагулянтов, факторов роста и т. д. У больных с тромбозом ЦВС нередко выявляется увеличение в крови тромбосана А2 и его метаболитов, β-тромбоглобулина, ф. IV, что указывает на выраженную внутрисосудистую активацию тромбоцитов [10, 38]. В патогенезе тромбоза вен сетчатки играет роль величина циркулирующих тромбоцитарных агрегатов. При этом наибольшую значимость имеют агрегаты малого размера [39].

Тромбоцитарная тромбофилия, проявляющаяся в увеличении адгезии и агрегации тромбоцитов, может быть обусловлена увеличением экспрессии интегринных мембранных рецепторов – GPIb-IX-V, GPIa-IIa и GPIIb-IIIa [7, 19].

Первичная адгезия тромбоцитов требует специфического связывания мембранного комплекса GPIb/IX/V и фактора Виллебранда. Известно несколько полиморфизмов этого рецептора. Наиболее изучены Kozak-полиморфизм и 434C→T (2A/2B). Установлено их влияние на развитие артериального тромбоза [25].

Комплекс GPIa-IIa играет основную роль при адгезии тромбоцитов к фибриллярному и нефибриллярному коллагену [16, 17, 18]. Полиморфизм 807C→T гена GPIa приводит к значительному повышению плотности рецепторов на тромбоците и увеличению индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов и рассматривается как маркер повышенного риска инфаркта миокарда и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 6, 8, 26, 27, 32].

В настоящее время активно изучается связь полиморфизмов другого рецептора, также отвечающего за агрегацию тромбоцитов – GPIIb/IIIa, с ранним развитием атеросклероза и риском кардиоваскулярных заболеваний [11, 21]. Механизм функционирования GPIIb/IIIa рецептора заключается в его способности узнавать и связываться с фибронектином, фактором Виллебранда, витронектином и α - и γ -цепью молекулы фибриногена. Наибольший интерес представляет полиморфизм 1565T→C (A1/A2) в гене GPIIIa (HPA-1).

Доказана связь A2-аллеля GPIIIa с риском развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, внезапной смерти у больных после шунтирования коронарных артерий, ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак, причем эта связь более выражена у лиц моложе 60 лет [22, 24, 31]. Тромбоциты при наличии данного полиморфизма имеют более низкий порог активации, а также более чувствительны к действию некоторых антиагрегантов [29].

Данные о роли полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов в развитии острых сосудистых заболеваний органа зрения весьма немногочисленны.

Полиморфизм гена GPIa/IIa (вариант 807C→T) у пациентов с тромбозом вен сетчатки встречается гораздо чаще, чем у здоровых людей [9]. Несмотря на это, имеются данные, свидетельствующие, что различные варианты полиморфизмов гена GPIa/IIa не повышают риска развития тромбоза ветвей ЦВС [12, 37].

Первые сведения о возможном участии полиморфизма 1565T→C в гене GPIIIa (A1/A2) в развитии тромбоза вен сетчатки появились в 1999 г.: у больных с окклюзией ЦВС в 26% случаев выявляется гетерозиготная, а в 3% случаев – гомозиготная мутация этого гена. Однако факт участия этого полиморфизма в развитии данной патологии доказан не был [20, 37].

Другие результаты были получены Salvarani С. с соавт. (2007), также изучавшими роль полиморфизмов генов GPIIIa в развитии ишемических осложнений при гигантоклеточном артериите. Авторы выявили генотип A2/A2 у 16% больных, имеющих осложнения в виде передней ишемической нейрооптикопатии и нарушения кровообращения в центральной артерии сетчатки. У пациентов, не имеющих таких осложнений, эта цифра составила 2,6%. Генотип A1/A2 был выявлен соответственно в 28% и в 25,2% случаев. Четкая связь полиморфизма A2/A2 с развитием артериальных окклюзий не вызвала сомнений [31].

По данным Salomon O. с соавт., полиморфизм гена GPIb (HPA-2) встречался у 30% пациентов с ретинальной венозной окклюзией и лишь в 19% в группе контроля. Связи других полиморфизмов (GPIa (807C→T), GPIba (VNTR, Kozak), GPIb (HPA-2), GPIIIa (HPA-1)) с тромбозом вен сетчатки выявлено не было [33].

Целью данной работы было выявление взаимосвязи между полиморфизмами генов гликопротеиновых рецепторов GPIIIa, GPIba и GPIa и внутрисосудистой активацией тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 182 пациента с тромбозом вен сетчатки в возрасте от 18 до 65 лет. В группы наблюдения вошли пациенты только с «острой» стадией тромбоза, т. е. поступившие на лечение в первые 10 дней от начала заболевания.

Больные были разделены на четыре группы. В первую вошли пациенты с ишемическим тромбозом ЦВС, во вторую – с неишемическим тромбозом ЦВС, в третью – с ишемическим тромбозом ветви ЦВС, четвертую группу составили больные с неишемическим тромбозом ветви ЦВС. Контрольную группу составили 50 человек, проходившие обследование в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии и не имеющие сосудистых заболеваний глаз, проживающие в Северо-Западном регионе России.

Группы были практически идентичны по полу, возрасту, наличию вредных привычек, тромботического анамнеза и сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет).

В комплекс исследования коагуляционного звена гемостаза входило определение активированного парциального тромбопластинового времени – АПТВ, активности фактора VIII и Виллебранда (VWF), концентрации фибриногена, активности антитромбина III. С помощью морфофункционального метода определялась внутрисосудистая активность тромбоцитов (ВАТ). Для выявления различных вариантов полиморфизмов в генах GrIIIa, GrIba и GrIa всем больным проводилось молекулярно-генетическое тестирование методом ПЦР. Исследование функционального состояния системы гемостаза проводилось в лаборатории свертывания крови Российского НИИ гематологии и трансфузиологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Индекс АПТВ, уровень фибриногена и активность антитромбина III практически не отличались у пациентов с разными формами тромбоза вен сетчатки и группы здоровых людей, т. е. гиперкоагуляция отсутствовала. Вместе с тем во всех группах больных отмечалось значительное увеличение активности фактора VIII и фактора Виллебранда по сравнению с аналогичными показателями группы контроля (табл. 1). Повышение содержания фактора Виллебранда имело место у 53% больных. Существенной разницы между группами наблюдения не отмечалось, но самые высокие значения были в группах с ишемическим тромбозом.

Повышенное содержание VWF не свидетельствует об остроте тромботического процесса и, как правило, регистрируется на протяжении 3–4 мес с момента сосудистой катастрофы [3]. При этом повышенное его содержание в крови больного доказывает нарушение функции эндотелия, что при наличии других факторов риска (например, гиперактивности тромбоцитов) значительно увеличивает риск развития тромбоза [23].

Наличие некоторого увеличения содержания в крови пациентов фактора VIII свидетельствует об остроте процесса и явном наличии коагуляционного сдвига в плазменном звене гемостаза, более выраженном при ишемической форме заболевания.

У пациентов всех групп была проведена морфофункциональная оценка внутрисосудистой агрегации тромбоцитов (по методу А.С. Шитиковой).

У пациентов с ишемическим тромбозом ЦВС и ее ветвей сумма активных форм тромбоцитов увеличена более чем в 2,5 раза. При неишемическом тромбозе этот показатель также превышал норму в 2 раза.

Число малых агрегатов в группах с ишемической формой заболевания было несколько увеличено, однако разница этих показателей по сравнению с нормой и группами неишемического тромбоза была статистически недостоверной. Вместе с тем количество средних и больших агрегатов во всех группах с ретинальной венозной окклюзией было увеличено по сравнению с группой контроля в 4–5 раз (табл. 2). Эти данные вполне согласуются с опубликованными ранее сведениями об участии тромбоцитов в развитии окклюзии вен сетчатки [36].

Данные по распределению полиморфизмов генов различных гликопротеиновых рецепторов у больных с тромбозом и ретинальных вен представлены в табл. 3. У пациентов с ишемической формой тромбоза чаще, чем в других группах, встречался генотип 807(T/T) GrIa, генотип 434(C/T) GrIba и генотип 1565(T/C) GrIIIa. Так, генотип 807(T/T) GrIa встречался у 21 из 90 человек, вошедших в группу с ишемическим тромбозом, что составило 23,33% против 20,6% из групп с неишемической формой заболевания. Генотип 434(C/T) GrIba – у 24 из 90 пациентов (26,6%) против 15,2% из группы с неишемическим тромбозом. Генотип 1565(T/C) GrIIIa – у 32 из 90, что составило 34,4%, у группы сравнения – 29,3%.

Таблица 1

Показатели коагулограммы у больных с тромбозом вен сетчатки (M±m)

Показатель	Контрольная группа n=50	Ишемический тромбоз ЦВС n=47	Неишемический тромбоз ЦВС n=45	Ишемический тромбоз ветви ЦВС n=43	Неишемический тромбоз ветви ЦВС n=47
Индекс АПТВ	0,95±0,02	0,99±0,01	0,97±0,02	1,03±0,02	1,05±0,01
Уровень фибриногена, (г/л)	3,1±0,9	3,55±0,3	3,74±0,2	3,53±0,2	3,73±0,2
Активность фактора VIII, %	100,3±4,1	168,2±12,1*	148,3±14,4*	203,57±12,2*	142,6±14,4*
Активность фактора Виллебранда, %	97,8±5,5	150,4±11,2*	135,8±10,4*	163,2±12,5*	149,2±7,4*
Активность антитромбина, %	108,8±0,5	104,3±4,2	102,5±3,8	104,7±4,2	108,3±3,6

Примечание. *p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки

Показатель		Контроль- ная группа n=50	Ишеми- ческий тромбоз ЦВС n=47	Неише- мический тромбоз ЦВС n=45	Ишеми- ческий тром- боз ветви ЦВС n=43	Неише- мический тромбоз ветви ЦВС n=47
Активные формы тромбоцитов, %		12,8±0,5	27,5±0,3*	26,7±0,1*	32,0±0,1*	25,1±0,1*
Тромбоциты, вовлеченные в агрегаты, %		6,8±0,35	8,4±0,1	7,6±0,2	8,4±0,2	7,6±0,1
На 100 свободных тромбоци- тов	Число малых агрегатов (по 2–3 тромбоцита)	3,3±1,2	4,0±0,2	3,82±0,1	4,1±0,2	3,6±0,2
	Число средних и больших агрега- тов (по 4 тромбоцита и более)	0,03 ±0,01	0,2±0,02*	0,1±0,01	0,2±0,01*	0,2±0,02*

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 11,0. Силу ассоциации между тромботическими осложнениями и различными генетическими маркерами оценивали, используя показатель относительного риска (odds ratio – OR). Для установления статистической достоверности выявленных различий в распределении протромботических аллелей среди больных и в контрольной группе применялся точный метод Фишера.

Достоверной разницы в распределении других полиморфизмов в группе контроля и группах пациентов с неишемическими формами тромбоза получено не было. Это позволяет сделать вывод, что перечисленные выше генотипы тромбоцитарных гликопротеинов характерны именно для ишемического тромбоза вен сетчатки.

Как видно из диаграммы (рис. 1), сумма активных форм тромбоцитов практически не зависит от

вариантов полиморфизмов гена GrIa, являющегося «коллагеновым» рецептором тромбоцитов и отвечающего за первые этапы их агрегации. Мы не получили достоверной разницы между показателями в группах больных с ишемическим и неишемическим тромбозом вен сетчатки.

Достоверное увеличение активности тромбоцитов у больных с ишемическим тромбозом выявлено лишь при одном варианте полиморфизма гена рецептора GrIb (434 C/T).

Изучение зависимости ВАТ от вариантов полиморфизмов гена GrIIIa, ответственного за агрегацию и являющегося «фибриногеновым» рецептором тромбоцитов, позволило выявить четкую зависимость между гиперактивностью тромбоцитов и наличием полиморфизма 1565(T/C) в группе с ишемическим тромбозом ретинальных вен.

Таблица 3

Распределение полиморфизмов гликопротеиновых комплексов GrIa, GrIba и GrIIIa среди больных с различными вариантами тромбоза вен сетчатки

Полиморфизм, генотип	Контроль- ная группа n=50	Ишемический тромбоз ЦВС n=47	Неишеми- ческий тромбоз ЦВС n=45	Ишемический тромбоз ветви ЦВС n=43	Неишемический тромбоз ветви ЦВС n=47
Гликопротеин GrIa (807C→T)					
807 (C/C)	19(38,0%)	15(31,9%)	16(35,5%)	15(34,9%)	16(34,1%)
807(C/T)	22(44,0%)	21(44,7%)	20(44,4%)	18(41,9%)	21(44,7)
807(T/T)	9(18,0%)	11(23,4%)*	9(20%)	10(23,2%)*	10(21,2%)
Гликопротеин GrIba (434C→T)					
434(C/C)	42(84,0%)	32(68,1%)	38(84,4%)	33(76,7%)	39(82,9%)
434(C/T)	7(14,0%)	14(29,8%)*	7(15,5%)	10(23,3%)*	7(14,9%)
434(T/T)	1(2,0%)	1(2,1%)	–	–	1(2,2%)
Гликопротеин GrIIIa (1565T→C)					
1565(T/T)	33(66,0%)	29(61,7%)	31(68,9%)	28(65,1%)	33(70,2%)
1565(T/C)	16(32,0%)	17(36,2%)*	13(28,9%)	14(32,6%)*	14(29,8%)
1565(C/C)	1(2,0%)	1(2,1%)	1(2,2%)	1(2,3%)	–

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

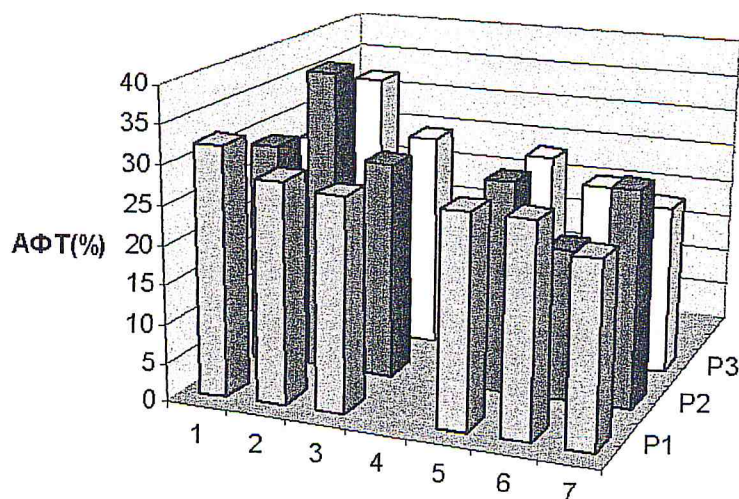


Рис. 1. Активные формы тромбоцитов при различных вариантах полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов GpIa, GpIb и GpIIIa:

АФТ – активные формы тромбоцитов (%); P1 – GpIa (1, 5 – СС; 2, 6 – СТ; 3, 7 – ТТ);
P2 – GpIb (1, 5 – СС; 2, 6 – СТ; 3, 7 – ТТ); P3 – GpIIIa (1, 5 – ТТ; 2, 6 – ТС; 3, 7 – СС)

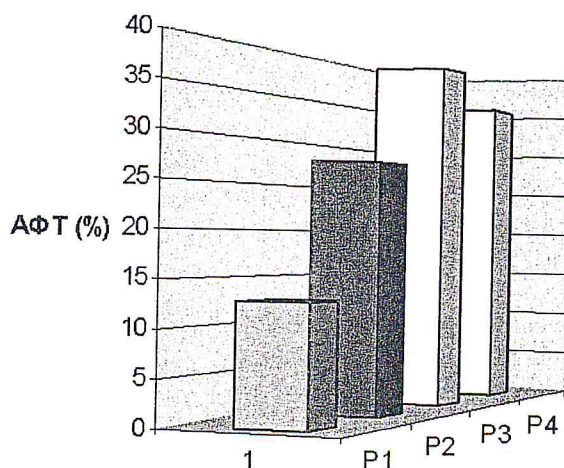


Рис. 2. Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов в группах больных с ишемическим тромбозом вен сетчатки, имеющих различные полиморфизмы тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов:

АФТ – активные формы тромбоцитов (%); P1 – норма; P2 – GpIa 807(T/T); P3 – GpIb 434(C/T); P4 – GpIIIa 1565(T/C)

Анализ полученных данных позволяет сделать заключение, что полиморфизмы 434(C/T) гена GpIb α и 1565(T/C) гена GpIIIa можно рассматривать как маркеры, ассоциированные с гиперагрегацией тромбоцитов, и факторы риска развития ишемических форм тромбоза ретинальных вен (рис. 2).

Закономерное вовлечение тромбоцитов в тромботический процесс при тромбозе ЦВС определяет необходимость назначения антитромбоцитарной терапии [1, 4, 15, 39]. Вопрос о целесообразности проведения курса лечения антиагрегантами, выборе препарата и подборе дозы – решается в каждом клиническом случае индивидуально. Необходима обязательная предварительная оценка внутрисосудистой активации тромбоцитов, изучение тромбоцитарного

звена гемостаза и по возможности полное молекулярно-генетическое типирование [1].

Литература

1. Белязо О.Е. Клиническая значимость исследования тромбоцитарного звена гемостаза у больных с артериальными и венозными тромбозами // Ученые записки. 2004. Т. XI (3). С. 68–73.
2. Воронина Е.Н., Филиппенко М.Л., Сергеевичев Д.С. и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10 (3). С. 553–564.
3. Головина О.Г. Роль фактора Виллебранда в реакциях гемостаза и тромбоза // Ученые записки. 2004. Т. XI (3). С. 37–44.

4. Капустин С.И., Шмелева В.М., Паншина А.М. и др. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // Ученые записки. 2004. Т. XI (3). С. 10–15.
5. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М., 1990. 272 с.
6. Паншина А.М. Роль некоторых тромбоцитарных рецепторов в развитии тромбофилии // Ученые записки. 2004. Т. XI (3). С. 31–37.
7. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. СПб., 2008. 383 с.
8. Croft S.A., Hampton K.K., Sorrell J.A. et al. The GpIa C807T dimorphism associated with platelet collagen receptor density is not a risk factor for myocardial infarction // British J. Haematol. 1999. Vol. 106. P. 771–776.
9. Dodson P.M., Haynes J., Starezynski J. et al. The platelet glycoprotein Ia/IIa gen polymorphism C807T/G873A: a novel risk factor for retinal vein occlusion // Eye. 2003. Vol. 17 (6). P. 772–777.
10. Dodson P.M., Westwick J., Marcs G. et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in retinal vein occlusion // Br. J. Ophthalmol. 1983. Vol. 67. P. 143–146.
11. Feng D., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GpIIIa PIA2 polymorphism: the Framingham Offspring Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999. Vol. 19. P. 1142–1147.
12. Gadelha T., Biancardi A.L., Forster M. et al. 807C/T polymorphism in platelet glycoprotein Ia gene is not associated with retinal vein occlusion // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007. Vol. 245 (11). P. 1739–1740.
13. Glueck C.J., Wang P., Bell H. et al. Associations of thrombophilia, hypofibrinolysis, and retinal vein occlusion // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2005. Vol. 11 (4). P. 375–378.
14. Hansen L., Kristensen H.L., Bek T. et al. Markers of thrombophilia in retinal vein thrombosis // Acta Ophthalmol. Scand. 2000. Vol. 78. P. 523–526.
15. Houtsmuller A.J., Vermeulen J.A.C.M., Klompe M. et al. The influence of ticlopidine on the natural course of retinal vein occlusion // Agents Action Suppl. 1984. Vol. 15. P. 219–229.
16. Kritzik M., Savage B., Nugent D.J. et al. Nucleotide polymorphisms in the alpha2 gene define multiple alleles that are associated with differences in platelet alpha2 beta1 density // Blood. 1998. Vol. 92. P. 2382–2388.
17. Kunicki T.J., Orzechowski R., Annis D. et al. Variability of integrin alpha2 beta1 activiti on human platelets // Blood. 1993. Vol. 82. P. 2693–2703.
18. Kunicki T.J., Kritzik M., Annis D.S. et al. Hereditary variation in platelet integrin alpha2 beta1 densiti is associated with two silent polymorphisms in the alpha2 gene coding sequence // Blood. 1997. Vol. 89. P. 1939–1943.
19. Lane D.A., Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // Blood. 2000. Vol. 95. P. 1517–1532.
20. Larsson J., Hillarp A. The prothrombin gene G20210A mutation and the platelet glycoprotein IIIa polymorphism PIA2 in patients with central retinal vein occlusion // Thromb. Res. 1999. Vol. 96. P. 323–327.
21. Lefkovits J., Plow E.F., Topol E.J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. P. 1553–1559.
22. Marian A.J., Brugada R., Kleiman N.S. Platelet glycoprotein IIIa PIA polymorphism and myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 1071.
23. Meyr D., Girma J.P. von Willebrand factor: structure and function // Thromb. Haemost. 1993. Vol. 70 (1). P. 99–104.
24. Mikkelsson J., Perola M., Penttilä A. et al. The GpIIa (beta3 integrin) PIA polymorphism in the early development of coronary atherosclerosis // Atherosclerosis. 2001. Vol. 154 (3). P. 721–727.
25. Moroi M., Jung S.M., Yoshida N. Genetic polymorphism of platelet glycoprotein Ib // Blood. 1984. Vol. 64. P. 622–629.
26. Moshfegh K., Wuillemin W.A., Redondo M. et al. Association of two silent polymorphisms of platelet glycoprotein Ia/IIa receptor with risk of myocardial infarction: a case-control study // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 351–354.
27. Park S.C., Park H.Y., Park C. et al. Association of the gene polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and IIb/IIIa with myocardial infarction and extent of coronary artery disease in Korean population // Yonsei. Medical. J. 2004. Vol. 45 (3). P. 428–434.
28. Priluc I.A. Impending central retinal vein occlusion associated with increased platelet aggregabiliti // Ann. Ophthalmol. 1979. Vol. 11. P. 79–84.
29. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C. et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 385–388.
30. Salomon O., Moisseiev J., Rosenberg N. et al. Analysis of genetic polymorphisms related to thrombosis and other risk factors in patients with retinal vein occlusion // Blood coagul. Fibrinolysis. 1998. Vol. 9. P. 617–622.
31. Salvarani C., Casali B., Farnetti E. et al. PIA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptor IIIa and risk of cranial ischemic complications in giant cell arteritis // Arthritis & Rheumatism. Vol. 56 (10). P. 3502–3508.
32. Santoso S., Kunicki T.J., Kroll H. et al. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T gene polymorphism

- with nonfatal myocardial infarction in younger patients // *Blood*. 1999. Vol. 93. P. 2449–2453.
33. Solomon O., Moisseiev J., Vilganski T. et al. Role of five platelet membrane glycoprotein polymorphisms in branch retinal vein occlusion // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2006. Vol. 17 (6). P. 485–488.
34. Vine A.K. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for central retinal vein occlusion // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2000. Vol. 98. P. 493–503.
35. Walsh P.N., Goldberg R.E., Tax R.L. et al. Platelet coagulant activities and retinal vein thrombosis // *Thromb. Haemost.* 1977. Vol. 38. P. 399–406.
36. Watson P.G., Gordon J.L., Kok D. et al. Platelet aggregation studies in ischaemic retinal vascular disease // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK*. 1971. Vol. 91. P. 223–230.
37. Weger M., Renner W., Steinbrugger I. et al. Role of thrombophilic gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. 2005. Vol. 112 (11). P. 1910–1915.
38. Wu Y.Z. Changes in plasma TxB2 and 6-keto-PGF1 alpha in patients with retinal vein occlusion // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1993. Vol. 29. P. 359–361.
39. Yamamoto T., Motohiro K., Yokoi N. et al. Comparative effect of antiplatelet therapy in retinal vein occlusion evaluated by the particle-counting method using light scattering // *Am. J. Ophthalmol.* 2004. Vol. 138 (5). P. 809–817.

Представлена академиком РАМН Ю. Д. Игнатовым